

LE METOXY-PROPYLIMIDE PHTALIQUE (OU POLYURÈNE) EN THÉRAPEUTIQUE CLINIQUE

(A propos de 78 observations recueillies
dans les services Hospitaliers Lyonnais)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 6 Juillet 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert GRIVET

Interne de l'Hôpital Saint-Joseph de Lyon

Né le 19 Juin 1928, à LYON (Rhône)



LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Editeurs
42, quai Gailleton, 42

—
1954

LE METOXY-PROPYLIMIDE PHTALIQUE
(OU POLYURÈNE) EN THÉRAPEUTIQUE CLINIQUE

LE METOXY-PROPYLIMIDE PHTALIQUE (OU POLYURÈNE) EN THÉRAPEUTIQUE CLINIQUE

(A propos de 78 observations recueillies
dans les services Hospitaliers Lyonnais)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 6 Juillet 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert GRIVET

Interne de l'Hôpital Saint-Joseph de Lyon

Né le 19 Juin 1928, à LYON (Rhône)



LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Éditeurs
42, quai Gailleton, 42

1954

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire
Doyen.
Assesseur.

M. J. LEPINE.
M. HERMANN.
M. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART.
PIERY, CADE, PATEL, FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

PROFESSEURS

Clinique médicale A
Clinique médicale B
Clinique chirurgicale A
Clinique chirurgicale B
Clinique médicale infantile et hygiène du 1^{er} âge
Clinique ophtalmologique
Clinique d'oto-rhino-laryngologie
Clinique urologique.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose
Clinique dermatologique et syphiligraphique
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique gynécologique
Clinique obstétricale
Clinique stomatologique
Histologie.
Pharmacie et Pharmacologie
Botanique et Cryptogamie
Physiologie.
Anatomie pathologique
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie

MM. FROMENT
P. RAVAUULT
SANTY.
WERTHEIMER.
BERNHEIM.
BONNET.
REBATTU.
CIBERT.
DUFOURT.
GATE.
DECHAUME.
SEDALLIAN.
GUILLEMINET.
POLLOSSON.
PIGEAUD.
DUCLOS.
NOEL
LEULIER.
NETIEN.
HERMANN.
MARTIN J.-F.
PONTUS.
(détaché à Beyrouth)
MAZEL.
GARIN.
ROCHET.
CHAMBON.
JOSSERAND.
DELORE.
GABRIELLE.
CROIZAT.
ENSELME.
MALLET-GUY.
JOURDAN.
REVOL.
BOURRET.
LEVRAT.
SOHIER.
BERTRAND.

Médecine du travail
Parasitologie et Pathologie exotique
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
Chimie organique et Toxicologie
Pathologie générale et expérimentale
Hydrologie thérapeutique et Climatologie
Anatomie.
Pathologie interne
Chimie biologique et médicale
Pathologie chirurgicale
Biologie médicale
Pharmacie galénique.
Médecine légale et Déontologie
Thérapeutique.
Hygiène.
Propédeutique chirurgicale



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique..... M. BANSSILLON.

Pharmacie et Pharmacologie DREVEN.

Chimie organique et Toxicologie BADINAND

MAITRES DE CONFERENCES — AGREGES

Physique biologique BERGER.
Parasitologie COUDERT.
Physiologie CHATONNET.
Physiologie CIER.

Parasitologie..... ROMAN.
Histologie TUSQUES
Chimie biologique R. CREYSSEL.
Bactériologie BERTOYE.

AGREGES EN EXERCICE

MM.
Pathologie médicale BRUN.
Pathologie médicale M. GIRARD.
Pathologie médicale P. GIRARD.
Pathologie médicale JEUNE.
Pathologie médicale VACHON.
Pathologie médicale GALLY.
Pathologie médicale GONIN.
Pathologie chirurgicale BERARD.
Pathologie chirurgicale DARGENT.
Pathologie chirurgicale DESJACQUES.
Pathologie chirurgicale LABRY.
Pathologie chirurgicale MANSUY.
Pathologie chirurgicale TRILLAT.
Pathologie chirurgicale GUILLET.
Obstétrique BROCHIER.

MM.
Obstétrique MAGNIN
Obstétrique MATHIEU.
Anatomie pathologique .. GUICHARD
Orthopédie MARION.
Anatomie LATARJET
Neuro-chirurgie LECUIRE.
Oto-rhino-laryngologie ... MAYOUX.
Ophtalmologie PAUFIQUE.
Urologie PERRIN.
Dermato-syphiligraphie .. THIERS.
Médecine légale et Médecine du Travail ROCHE.

CHARGES DES FONCTIONS D'AGREGÉ

Hygiène BENAZET.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. P. RAVAUULT ; assesseurs : MM. GIRARD M. VACHON et GONIN.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES PARENTS, A MA FIANCÉE,

A MES FRÈRES ET SŒURS,

A TOUS LES MIENS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553217_0043

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. RAVAUT
(*Professeur de clinique médicale*)

Il nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de notre Jury de Thèse. Qu'il
veuille bien trouver ici le témoignage de
notre sincère reconnaissance.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARCEL GIRARD

Il a bien voulu nous confier le sujet de cette Thèse et nous guider dans son élaboration. Nous lui devons beaucoup ; qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VACHON

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GONIN

Bien que nous n'ayons pu être leur élève, ils ont accepté de faire partie de notre jury de thèse. Nous tenons à les en remercier bien vivement.

A NOS MAITRES DE L'HOPITAL SAINT-JOSEPH

MONSIEUR LE DOCTEUR H. NOVEL

MONSIEUR LE DOCTEUR J. BOUVIER

MONSIEUR LE DOCTEUR A. TOURNIAIRE

MONSIEUR LE DOCTEUR F. POUZET

MONSIEUR LE DOCTEUR P. VERRIÈRE

MONSIEUR LE DOCTEUR GAUTHIER

qui nous a apporté son aide amicale ; qu'il
veuille bien trouver ici l'expression de nos
remerciements bien sincères.

A NOS CAMARADES D'INTERNAT

Les Laboratoires LUMIÈRE ont mis à notre disposition le POLYURÈNE dont nous avons besoin pour notre expérimentation clinique, et nous en ont aimablement communiqué les caractéristiques chimiques. Nous tenons à les en remercier.

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Nous rapportons ici une série d'observations de malades traités par un diurétique mercuriel récent : le γ métoxypropylimide phthalique ou POLYURENE. Nous avons étudié surtout les effets cliniques de ce médicament et ne citons les expériences de laboratoire qui y ont trait, que pour être complet : ces essais cliniques ont été effectués dans les services Hospitaliers de MM. P. RAVALT, DELORE, Marcel GIRARD, PLAUCHU, BOUVIER, TOURNIAIRE et BERNAY.

Les composés mercuriels sont utilisés comme diurétiques depuis le XVI^e Siècle. Au fur et à mesure que leurs effets ont été mieux connus, on a essayé successivement différentes formes chimiques du mercure, en recherchant quelles en seraient les plus actives. C'est ainsi qu'au XVI^e Siècle, on employait uniquement des composés mercuriels minéraux : PARACLÈSE, puis FERRIAR (en 1739) recommandent l'adjonction de calomel à la digitale pour en augmenter l'action diurétique. Les pilules de Lancereau utilisent cette association — JENDRASSIK, en 1835, conseille le calomel dans le traitement des œdèmes cardiaques. Mais l'action de ces composés minéraux, pour être efficace et prolongée, nécessitait l'emploi de doses élevées et par suite toxiques. Aussi cette thérapeutique fût-elle pratiquement abandonnée jusqu'en 1919.

A cette date en effet, apparaissent les premiers composés organiques du mercure dans le traitement des œdèmes.

Rappelons la découverte de SALX qui remonte à cette époque et qui fût presque fortuite : un étudiant de la clinique Wenkeback à Vienne, injecte à un tabétique un produit antisypilitique récent : le NOVASUROL. Cette thérapeutique amène aussitôt une diurèse abondante. Dans la suite, ce même produit est essayé chez des cardiaques œdématiés avec succès constant : fonte rapide des œdèmes, augmentation de la diurèse. Le *Novasurol* ayant encore un effet irritant sur le rein, on l'abandonne bientôt pour d'autres composés mercuriels organiques moins toxiques. C'est ainsi

qu'apparaît en 1927, le *Neptal*, le premier diurétique mercuriel peu toxique qui garde encore actuellement une efficacité indiscutée. Ce produit ainsi que ceux qui lui feront suite, n'exerce pas d'action précipitante sur les protéines et crée peu d'irritation locale. Ils présentent peu d'affinité pour les tissus et sont donc rapidement éliminés ; ils peuvent être utilisés de façon courante sans crainte de provoquer de lésions épithéliales graves sur un rein préalablement sain. Dans les années suivantes on va chercher à obtenir des composés organiques plus actifs encore par l'adjonction au mercure de différents produits.

Fait longtemps discuté, il apparaît désormais établi par l'expérimentation clinique, que l'efficacité des composés mercuriques est très notablement renforcée par l'administration antérieure ou concomitante de diverses substances médicamenteuses déjà diurétiques par elles-mêmes. Parmi ces adjuvants, il faut citer :

1°) Les médications digitaliques dont l'emploi présente comme avantage supplémentaire de lutter contre les accidents circulatoires rendus possibles par le départ brusque d'une quantité énorme de liquide, amenant ainsi une deshydratation trop rapide des tissus.

2°) Les sels biliaires : LUIGI PISELLI avait proposé d'adjoindre aux diurétiques mercuriels des dérivés des sels biliaires, et en particulier le sel sodique de l'acide déhydrocholique. Il injectait simultanément et par voie I.V. ce composé mercurique et ce sel. Il avait publié des résultats paraissant satisfaisants. Mais il ne semble pas néanmoins que l'emploi de cette technique se soit généralisé.

3°) Certains électrolytes comme les chlorures et les cyanures alcalins (en particulier les sels d'ammonium), le nitrate de potassium, etc... On sait que lors de la diurèse mercurielle le PH. plasmatique se déplace dans le sens de l'acidité, et c'est un fait d'expérience que les mercuriels agissent d'autant mieux que les liquides tissulaires sont plus acides. L'action favorable de ces substances salines peut donc être attribuée à l'acidose qu'elles développent dans l'organisme.

4°) Des dérivés soufrés ou mercaptants : tel le *Mercaptomerin* de BATTERMAN en 1949 qui associe au sel de mercure le monothiolthioglycollate de sodium, et qui est actuellement utilisé en France.

5°) Mais l'innovation dans l'élaboration des nouveaux diurétiques mercuriels semble résider dans la combinaison avec des

bases xanthiques et plus spécialement avec la théophylline. Cette adjonction de la théophylline rend les injections moins irritantes et moins douloureuses. Elle facilite l'absorption du mercure, augmente sa vitesse de diffusion et sa concentration au niveau du rein. La théophylline est, à elle seule, une substance diurétique, comme d'ailleurs son isomère la théobromine. Son action diurétique est complexe : elle résulte d'une part d'influences locales : vasodilatation rénale, augmentation de l'ultrafiltration glomérulaire et augmentation du nombre de glomérules actifs, d'autre part, d'une action extra rénale consistant dans une désimbibition des albumines, des tissus et du sang. Les diurétiques xanthiques, contrairement aux diurétiques mercuriels simples, provoquent l'augmentation de la diurèse chez les sujets normaux. Le caractère principal de la diurèse purique est constitué par l'élimination spécifique des chlorures et surtout du Na Cl.

Les dérivés mercuriels, eux, ont une faible action sur la filtration glomérulaire qu'ils n'augmentent que légèrement ; mais par contre ils diminuent de façon importante la résorption tubulaire, ils ont également un mécanisme d'action extra rénal consistant dans la mobilisation de l'eau fixée dans les tissus.

Le *Novurit* présenté en 1928, réalise parmi les premiers cette association d'inophylline et d'un sel organique de mercure.

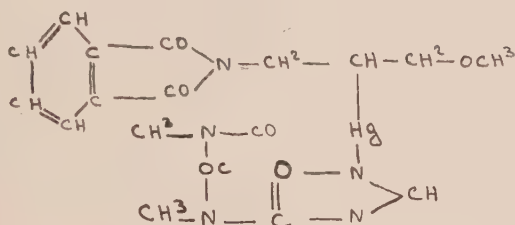
Ces préparations mercurithéophylliniques, aux groupes desquelles appartient également le POLYURÈNE, sont donc plus actives par sommation sur le rein du diurétique xanthique et du diurétique mercuriel. Ajoutons à cela, qu'un rein « mordancé » par le diurétique mercuriel continue à sécréter plus qu'un rein indemne.

Le produit qu'il nous a été donné d'étudier sous le nom de POLYURÈNE est un complexe mercurithéophyllinique qui a fait l'objet d'études pharmacodynamiques à l'Université de Florence. L'expérimentation clinique commencée en Italie par G. TACCANI, L. SOTTI, G. RIODATO, et G. COLOGNESE et quelques autres personnalités médicales dès 1942, a été reprise en France dans divers services hospitaliers et par la Commission Nationale d'Essai des Médicaments en 1953.

COMPOSITION DU POLYURÈNE

Le Polyurène désigne un composé organo-mercuriel de synthèse.

1°) Sa formule est la suivante :

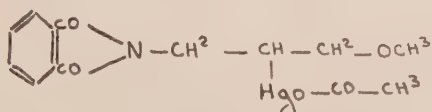


Ce qui fait la gamma méthoxy, beta mercuri théophylline propylimide phtalique.

2°) Préparation :

Le produit de départ est l'allyle phtalimide que l'on peut obtenir soit par réaction du bromure d'allyle, soit, et mieux, par réaction de l'allylamine, sur l'anhydride phtalique en milieu alcoolique. La mercuration de l'allyle est faite par l'acétate mercurique en milieu méthylique. On obtient un produit cristallin qui est le dérivé acéto-méthoxy-mercurique de l'allylphtalimide ou gamma méthoxy-beta acéto-mercuri-propylimidephtalique.

Sa teneur en mercure est de 41,98 %.



La condensation avec la théophylline se fait molécule à molécule en milieux méthyliques, avec élimination du reste acétique. Le corps obtenu est le Polyurène : ce n'est pas un mélange des deux constituants, mais une combinaison chimique intime.

PROPRIÉTÉS :

- a) Poids moléculaire : 597,8 ;
- b) Point de fusion instantané : 224 - 226° ;
- c) Teneur en mercure : 33,5 % ;

Substance microcristalline blanche, très peu soluble dans les solvants organiques et dans l'eau. Elle se dissout totalement dans les solutions aqueuses alcalines. Ces solutions aqueuses ne sont stables qu'à un Ph voisin de 7,4. La solution injectable est préparée ainsi sous forme de solution de sel sodique.

Nous noterons ici que la soude n'intervient ici que pour solubiliser le composé. La proportion qu'il en reste dans le sel monosodique est de l'ordre de 12 milligrammes par ampoule : quantité pratiquement négligeable et incapable d'intervenir pour fixer l'eau dans les tissus. Cet argument, ou plutôt cet inconvénient d'un sel sodique utilisé comme diurétique ne saurait donc être à retenir, à l'inverse de ce qu'on a parfois voulu prétendre.

CARACTÉRISATION DES CONSTITUANTS :

1°) *Théophylline* :

L'addition de nitrate d'argent au 1/10 à une solution ammoniacale de Polyurène donne un précipité gélatineux de théophylline argentique soluble dans l'acide nitrique.

2°) *Mercure* :

On dissout environ 0,20 g. de substance dans 1cc. de lessive de soude au 1/10. On étend avec 5cc. d'eau et on sature d'Hydrogène sulfuré pendant 5 minutes. On ajoute alors 10cc. d'acide chlorydrique pur. Le précipité noir de sulfure de mercure se forme aussitôt.

3°) *Noyau phtalique* :

On filtre la réaction précédente sur papier serré. Le filtrat obtenu limpide est concentré au bain-marie à 2 à 3cc. ; après refroidissement, on lui ajoute 4cc. d'acide sulfurique pur, 0,1g. environ de résorcine et l'on chauffe à feu nu jusqu'à début d'ébullition. On refroidit, verse le produit réactionnel dans 200cc. d'eau et alcalinise franchement avec de la lessive de soude. Il apparaît une teinte jaune, vert fluorescente par formation de fluoresceïne.

DOSAGE DU MERCURE :

a) *Pondéralement* :

Sous forme de sulfure après destruction de la molécule par le permanganate en milieu sulfurique et l'eau oxygénée.

b) *Volumétriquement* :

Par la liqueur dixième normale de sulfocyanure d'ammonium en présence d'alun de fer, après une minéralisation identique.

La solution injectable commercialisée est à 15,20 de Polyurène solubilisé sous forme de sel monosodique — 2cc. par ampoule —. La teneur en mercure et en théophylline est ainsi très voisine de 5 centigrammes de chacun de ces deux corps, par centimètre cube.

ELÉMENTS DE COMPARAISON AVEC LE NOVURIT LE NEPTAL ET LE MERCAPTOMERIN

Nous avons eu l'occasion d'utiliser ces divers médicaments avec le Polyurène, chez nos malades, aussi jugeons-nous utile d'établir un parallélisme chimique entre ces corps.

1°) Novurit et Polyurène :

Tous deux sont des sels de sodium. Tous deux contiennent de la théophylline, mais dans le polyurène la théophylline est combinée à la molécule organomercurielle, tandis que dans le Novurit, la théophylline est simplement ajoutée à la solution du composé mercuriel. Il est à noter que les suppositoires de Novurit ne contiennent pas de théophylline.

(Sur l'intérêt de la liaison théophylline mercure voir l'article de Robert et Batterman : « Etat actuel des diurétiques mercuriels pour le traitement des œdèmes cardiaques », American Heart, Journal Août 1951, n° 2.)

La teneur des composés est respectivement :

Novurit : 39,3 %

Polyurène : 33,5 %.

Mais il est plus intéressant de comparer les 2 produits sous leur forme injectable, telle qu'elle est commercialisée.

Nous résumons cette comparaison dans le tableau suivant :

	Contenu des ampoules	Produit actif p. 1 ampoule	Mercure par ampoule	Mercure par cm ³
Polyurène	2 cc.	0,30 gr.	0,100	0,05
Novurit	2 cc.	0,30 gr.	0,078	0,039
	Théophylline par ampoule	Théophylline 0,05	Sodium par ampoule	Sodium par cc.
Polyurène	0,10	par cc.	0,01	0,005
Novurit	0,10	0,05	0,009	0,0046

2° *Le Neptal* :

Associe Scurocaïne + benzoate NH_4 + dérivé mercuriel de l'acide ortho-carboxy-phénoxyacétique.—

Présenté en solutions aqueuses injectables en ampoules de 1,5 cc.

Il existe une solution forte : et une solution faible :

9,2 % de Hg

3 % de Hg

soit 39mg.

soit 13mg.

Le Neptal ne contient pas de théophylline.

3°) *Le Mercaptomerin* :

réalise la combinaison d'un dérivé organique mercuriel à un composé sulfuré. Les flacons contiennent 40 milligrammes de mercure pour 0,28g de produit. On ajoute extemporanément au produit en poudre contenu dans le flacon 2cc. d'eau distillée. La solution peut être injectée par les voies intraveineuse, intramusculaire et voies sous-cutanée.

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

Personnellement il ne nous a pas été possible de les étudier, et nous avons envisagé surtout l'utilisation clinique. Aussi rapportons-nous les recherches expérimentales que nous devons à l'Institut de pharmacologie et toxicologie de l'Université de Florence, dirigé par le Professeur M. AIACI MANCINI, et effectuées par le Dr MARRI.

Ces recherches ont été exécutées dans le but de déterminer les principales propriétés pharmacologiques, et particulièrement le pouvoir diurétique du Polyurène.

ACTION DE CONTACT :

Quelques gouttes de la solution mises directement dans le sac conjonctival d'un lapin ne provoquent aucune réaction douloureuse ou vasomotrice. Les injections sous-cutanées et intramusculaires ne déterminent aucune réaction tissulaire du point d'injection. Les injections intraveineuses sont également parfaitement tolérées et sans action de contact sur la paroi veineuse.

La solution de Polyurène ne précipite ni l'albumine de l'œuf en solution aqueuse à 10 %, ni celle du sérum sanguin. Pas d'action hémolytique.

TOXICITÉ

La toxicité du Polyurène a été étudiée sur un grand nombre de souris blanches, de rats et de lapins.

Les résultats de ces expériences sont rassemblés dans la table suivante :

<i>Animaux</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Dose en mgr par 100 gr. d'animal</i>	<i>Observation</i>
Souris blanches	sous-cutanée	26,2	mort 100%
		19,6	mort 50%
		13,1	survie 100%
Rat	sous-cutanée	2,62	mort 100%
		1,31	survie 100%
Lapin	endoveineuse	3,3	mort avec
		2,62	convulsions
		1,96	convulsions passagères aucun symptôme

Si on administre aux lapins, toujours par voie endoveineuse de petites doses de Polyurène, en les répétant à chaque minute jusqu'à la mort de l'animal, on constate que ces animaux arrivent à supporter des fortes doses de cette substance.

Ainsi le lapin auquel on injectait 2,62mgrs à la fois meurt après en avoir reçu en plusieurs injections 200 mgrs par kilo.

Deux autres animaux recevant chaque fois 6,55mgr moururent l'un après avoir reçu 183mgr par kilo et l'autre 299. Dans tous les cas, la mort survient par paralysie respiratoire.

POUVOIR DIURÉTIQUE

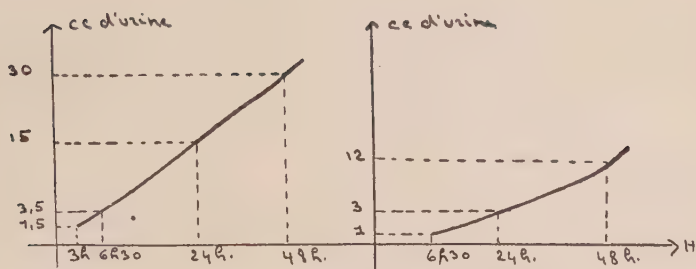
A) *Expériences sur les rats :*

Pour pouvoir mesurer exactement la quantité de substance à injecter, on a dilué 20 fois le Polyurène.

Nous décrivons une de ces expériences :

On prend deux groupes de rats à peu près du même poids et on les introduit dans 2 récipients de verre aménagés pour permettre de recueillir les urines séparément. Pendant qu'un groupe d'animaux recevait une injection sous-cutanée de Polyurène, le groupe de contrôle recevait par la même voie une même quantité de sérum physiologique.

Chaque animal du 1^{er} groupe recevait 1,31mgr de Polyurène pour 100 gr. de poids. Pendant toute la durée de l'expérience, la température ambiante était maintenue constante.



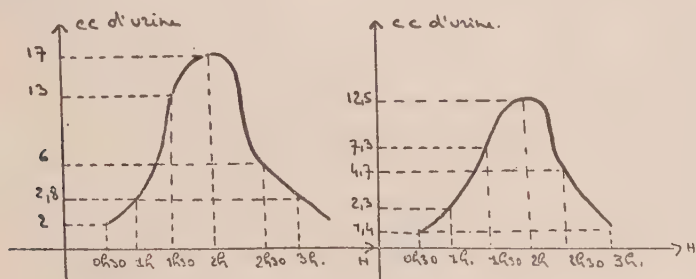
Après ce délai, les valeurs de la diurèse tendent à se rééquilibrer dans les deux groupes de rats.

En plus de l'augmentation de la diurèse, on observe un accroissement de l'élimination des chlorures, lesquels passent de 2,63 % dans l'urine du groupe témoin à 3,80 % dans l'urine du groupe traité au Polyurène.

B) Expériences sur les lapins :

Ces animaux ont tous été préparés avec fistule vésicale de manière à ce qu'on puisse recueillir l'urine à des moments choisis. L'injection de Polyurène a été faite dans la veine marginale de l'oreille.

Une première série d'expériences a montré que des doses voisines de 5 à 8mgr par kilo étaient peu diurétiques, mais que des doses de l'ordre de 13 à 15mgr par kilo provoquaient une diurèse importante.



Lapin de 2 kg 050

Injection I.V. de 13,1 mgr /kg
dans 0,2cc d'eau.

Les chlorures sont à 3,15 %
dans le 1^{er} échantillon

6,51

dans l'échantillon de 2 h.

Lapin de 1 kg 600

Injection I.V. de 13,1 mgr /kg
dans 1,6cc d'eau.

Les chlorures sont de 2,34 %
dans le 1^{er} échantillon

5,64

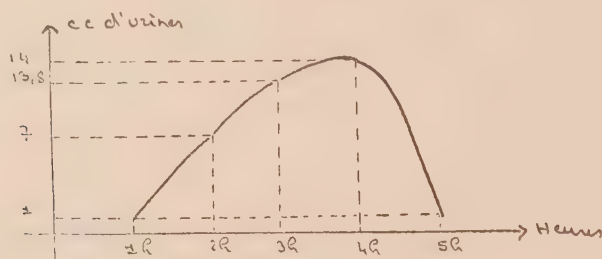
dans l'échantillon de 2 h.

Dans les mêmes récoltes pendant ces expériences il n'a été trouvé ni albumine, ni glucose, ni substances réductrices.

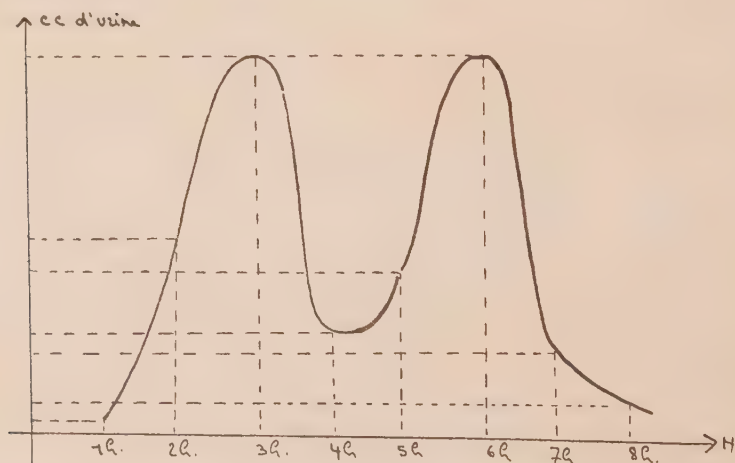
Quelques études sur les effets diurétiques d'une perfusion de solution physiologique d'une part, et de la même perfusion précédée d'injection de Polyurène d'autre part, ont également été effectuées.

Voici deux de ces expériences :

1°) Lapin de 1 kg 675 : Perfusion de 50cc par kilo de sérum physiologique. Ce lapin a reçu 83,75cc de solution physiologique et n'en a excrété que 35,80cc. Il a retenu dans son organisme 39,75 de liquide soit 29,62cc par kilo.



2°) Lapin de 1 kg 690 : Perfusion de 50cc par kilo précédée d'une injection endoveineuse de Polyurène à la dose de 10mgr par kilo.



Dans cette expérience l'injection de Polyurène a non seulement empêché une rétention de liquide, mais a amené une

excrétion supplémentaire de 14cc de liquide puisque cet animal a éliminé 97cc8 alors qu'il en a reçu 84cc seulement.

ACTION SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE ET LA RESPIRATION

Les effets que le Polyurène exerce sur la pression artérielle et la respiration ont été étudiés sur le lapin dont on enregistrait la pression artérielle en reliant la carotide à un manomètre. Le Pneumogramme était obtenu en introduisant dans une narine de l'animal un catheter raccordé à un tambour de Marey, muni d'un stylet inscripteur.

Dans ces expériences on a pu constater que de petites doses de Polyurène injectées dans la veine marginale de l'oreille, ne déterminent pas de modifications appréciables de la pression artérielle et de la respiration. Ce n'est qu'après l'administration de doses répétées du produit, qu'on peut observer, un effet hypotensif accompagné d'une excitation respiratoire. Si les injections sont prolongées jusqu'à la mort de l'animal, on note que l'arrêt de la respiration précède celui du cœur.

CONCLUSIONS :

Des expériences ci-dessus, il résulte que la γ métoxy-mercuri-théophylline propylimide phtalique possède les propriétés pharmacologiques suivantes :

- 1°) Elle est dépourvue d'action locale au point d'injection.
- 2°) Les doses toxiques déterminées chez la souris blanche, le rat et le lapin sont très supérieures aux doses utiles.
- 3°) On a mis en évidence un pouvoir diurétique notable accompagné d'une élimination des chlorures aussi bien chez l'animal normal que chez l'animal fortement hydraté.
- 4°) On n'a pas noté de modifications particulières de la pression artérielle et de la respiration. Après de fortes doses seulement on a pu observer une hypotension accompagnée d'une excitation respiratoire.

OBSERVATIONS

Le métoxy propylimidephthalique ou Polyurène ayant ainsi été expérimenté en laboratoire par les auteurs italiens, nous avons personnellement étudié son action thérapeutique chez l'homme, étant donné son innocuité.

Rappelons cependant que le docteur COLOGNÈSE avait commencé cette étude thérapeutique dès 1942, et qu'il avait publié à cette époque une intéressante observation dans la « *Gazetta internazionale di medicina e chirurgica* ». Il avait signalé l'intérêt de ce diurétique aux effets prolongés, bien toléré et peu toxique.

Compte tenu des remarques très pertinentes qu'il avait faites sur l'emploi de ce produit, nous faisons état des 800 injections de Polyurène pratiquées sur un groupe de 78 malades, en traitement dans divers services hospitaliers lyonnais. Nous avons considéré successivement l'action du traitement sur la diurèse, sur le poids, et sur l'état général, essayant de mettre ainsi en évidence les propriétés thérapeutiques de ce médicament.

1. — ESSAIS SUR LES OBÈSES (O)

OBSERVATION O. 1. — Mme Bl...

Obésité. — Traitement par le polyurène : Résultat peut net sur la diurèse.

Malade de 62 ans, atteinte d'obésité « monstrueuse » sans signes de décompensation cardiaque nets. Se plaint d'essoufflement continu. Avoue un appétit énorme auquel elle ne peut résister. Léger œdème des membres inférieurs. T A 19,5/10. Stade d'obésité décompensée.

Traitement par le polyurène : 2 injections I. V. 2 jours de suite, n'est soignée au Polyurène qu'en fin d'hospitalisation, avait reçu auparavant 4 injections de Neptal.

Traitements associés : Gardénal, largactil, régime restrictif, extraits thyroïdiens.

Résultats :

La diurèse est au départ 0 l. 500.

Chaque injection donne un clocher à 1 l. : *pas d'effets nets.*

Le poids passe de 80 kilos 400 à 77 kilos 500.

Sur l'état général : Continuation de l'amélioration amenée par le Neptal. Amaigrissement léger.

Comparaison avec le Neptal :

Les Neptal I espacés de 2 j. amenaient une diurèse comprise entre 750 cc. et 1 l. 500.

OBSERVATION O. 2. — Mme Gu...

Obésité. — Traitement par le polyurène, d'efficacité moyenne sur la diurèse.

Femme de 54 ans atteinte d'obésité et de troubles hépato vésiculaires avec vésicule exclue. Amenée à l'hôpital pour une épisode bronchitique. Après traitement de cet épisode infectieux on cherche à faire maigrir la malade.

Traitement par le Polyurène : 3 injections I. V. de Polyurène espacées de 3 jours.

Traitements associés : Gardénal, Largactil, Camphre, extraits thyroïdiens, régime restrictif.

Résultats :

La diurèse : au début de traitement est 0 l. 500. Chaque injection de Polyurène amène un clocher à 1 l. 900.

Le poids : passe de 72 kilos 700 à 71 kilos 900.

Sur l'état général : amélioration, amaigrissement.

Comparaison avec le Neptal : 3 injections de Neptal I.V. ayant précédé le Polyurène, espacées de 2 jours, n'amènent aucune augmentation de la diurèse.

OBSERVATION O. 3. — M. Bo...

Obésité considérable : grande efficacité diurétique du polyurène.

Malade de 48 ans, présentant une obésité géante (182 kilos) avec facteur héréditaire certain et sur-alimentation. Obésité ayant débuté pendant le service militaire. Poids à 134 kilos avant la guerre, mais les restrictions le font maigrir de 30 kilos. Depuis 1946 regrippe à 182 kilos. Cette obésité a toujours été bien supportée, le sujet ne se plaignant tout au plus que d'un peu de dyspnée. On signale également que cette obésité semble due également à un facteur de rétention d'eau et de sel. S'ajoute à cela un état paradiabétique — Œdème léger des membres inférieurs.

Traitement par le polyurène : 5 injections I. V. de polyurène, une chaque jour.

Traitements associés : Extraits thyroïdiens, régime restrictif.

Résultats :

La diurèse est à 0 l. 6 au départ et se maintient à 3 l. à la suite des trois premières injections, descend à 1 l. 500, puis à 1 l. après les deux dernières : ralentissement d'efficacité alors qu'il persiste un peu d'œdème.

Le poids : passe de 171 kilos à 159 kilos 600.

Sur l'état clinique : amélioration nette de l'aspect général.

OBSERVATION O. 4. — M. D...

« Grand Obèse. — Peu d'efficacité diurétique de la thérapeutique, légère amélioration clinique. »

Résumé de l'observation : Malade de 75 ans, grand obèse emphysémateux, les chevilles sont œdématisées.

Traitements diurétiques : la diurèse, malgré 1 gr. 50 de théobromine, se maintient autour de 1.000. Le malade reçoit 5 injections de Polyurène, une tous les 2 jours ; la diurèse passe à 1.750^{cm³}. Les œdèmes disparaissent.

OBSERVATION O. 5. — M. Pe...

« Obésité importante. — Nette perte de poids, sous l'effet de la thérapeutique ».

Résumé de l'observation : Malade de 18 ans entrant pour fièvre persistante. — Obésité ancienne. — Retard psychique.

Traitement par le Polyurène : 4 injections I M., une par jour, après sédation de l'épisode fébrile.

Traitement associé : 1,50 gr. de chloromycétine.

Résultats :

La diurèse : monte de 800 ^{cm³} à 1,500 l.

Le poids : tombe de 95,200 kg. à 92,900 kg. : 2 kgs en 4 jours.

OBSERVATION O. 6. — Mme Du...

« Œdème chronique des jambes. — Nette amélioration. »

Résumé de l'Observation : Œdème chronique des membres inférieurs de cause non apparente : cœur, reins et foie intacts. — Paraissent liés à un excès de sel dans l'alimentation, et à un abus de bicarbonate de soude destiné à faciliter la digestion. En relation peut-être aussi avec un travail nécessitant la station debout très prolongée.

Mode de traitement par le Polyurène : 2 injections I.M. de Polyurène espacées de 8 jours chacune.

Résultats :

La diurèse : passe chaque fois de 1 l. 500 à 5 l. 250.

Perte de poids de 1 kg. 500.

Diminution nette des œdèmes des membres inférieurs.

Incidents : injections un peu douloureuses.

La malade fait arrêter ce traitement pourtant efficace pour les motifs suivants : « J'urinais à tout instant », « j'avais grand soif » ; « cela m'épuisait » ; « je ne pouvais pas sortir », et surtout « cela m'a fait maigrir ».

A ce propos, un Confrère ayant une carrière déjà longue me rapporte cette anecdote : ceci se passait en 1928, époque des premiers essais des diurétiques mercuriels organiques. Il visite un malade, gros cardiaque décompensé, et lui ordonne, outre des tonicardiaques, du Neptal. Lors de la visite suivante, les œdèmes importants que présentait le malade ont fondu, l'état général s'est nettement amélioré, la dyspnée a disparu, mais la famille signifie son congé au médecin qui, dit-elle, « a affaibli le malade en le faisant maigrir ».

II. — ESSAIS SUR LES HÉPATIQUES (H)

OBSERVATION H. 1. — Mme Ri...

Cirrhose syphilitique. Traitement très efficace sur la diurèse.

Résumé de l'observation : Spécificité hépato-splénique très probable (tableau de cirrhose syphilitique tertiaire).

Malade âgée de 54 ans adressée pour ictère à répétition. — Pas d'antécédents éthyliques. Poussées de subictères depuis quelques années. — En décembre 53, ictère franc, sans température, ni douleur. — Foie à peine gros, rate percutable, pas d'ascite, léger œdème des chevilles. Sérologie spécifique très positive. Bilan hépatique perturbé nettement. — En janvier, poussée œdémateuse des membres inférieurs et de l'abdomen ; en février, amélioration nette. Réduction des œdèmes. Au départ du service : l'ictère a disparu ; l'œdème a régressé ; le foie est moins gros.

Traitement par le Polyurène : 7 injections I.M. : une tous les 4 jours, sauf 2 injections espacées de 7 jours.

Traitements associés : Vitamine K, Proteolysat, Cyanure de mercure, Vitamine B 12.

Résultats :

La Diurèse, avant traitement, est à 500 cm³ ; les injections de Polyurène amènent des clochers allant de 3 à 4 litres, avec des effets se continuant les 3 jours suivants en diminuant progressivement. Diurèse au départ se maintenant à 1 l. 500.

Le poids passe de 50 kgs à l'entrée à 51 au départ.

Sur l'état clinique : amélioration nette, réduction importante des œdèmes.

Incidents : aucun.

OBSERVATION H. 2. — Mme Ba...

Cirrhose hépatique. — Traitement diurétique peu efficace.

Résumé de l'Observation : cirrhose splénogène de type hémophylique chez une femme de 57 ans — depuis 6 mois ictère au début brutal durant 1 mois, récédive 5 mois après. A l'entrée, en Janvier 1954 : gros foie débordant les côtes, très grosse rate, pas d'ascite, tests hépatiques en faveur d'une cirrhose, sérologie spécifique très positive, résistance globulaire diminuée. Fait en février une poussée œdémateuse avec ascite légère et température. Ponction biopsie répondant cirrhose de type pigmentaire.

Traitement par le Polyurène : 2 injections I.M. espacées de 4 jours au moment de la poussée œdémateuse.

Traitements associés : Vitamine K, Streptomycine, Protéolysat, Pénicilline, A C T H, 1 perfusion de sang, extraits de foie.

Résultats :

La diurèse est à 1 l. 500 avant le Polyurène ; la première injection amène une diurèse à 2 litres, l'autre reste sans effet.

Aucun effet sur le poids.

Sur l'état clinique : La malade meurt dans un état comateux avec œdèmes généralisés et hyperthermie le 17 février, 6 jours après la 2^e injection de Polyurène.

OBSERVATION H. 3. — Mme Bo...

Cirrhose éthylique : Action diurétique moyenne du Polyurène.

Malade de 55 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique anascitique sur terrain syphilitique. Depuis février 53, petits troubles digestifs de la cirrhotique, tremblements, cauchemars, perte de l'appétit.

A l'examen, abdomen météorisé sans ascite, foie un peu gros, rate non perçue, œdème malléolaire important. Bilan hépatique d'Hépatite. Sérologie positive, lors d'un 2^e séjour (mars 54), présence d'ascite importante, rate percutable, léger subictère, troubles nerveux. Poussée ictère ascitique déclanchée par une congestion pulmonaire.

Traitement par le Polyurène : 3 Polyurène I. M. espacées de 4 jours.

Traitements associés : Hépagil, Synkavit, Lobamine, Pénicilline, Streptomycine, Curéthyl B 12, Percortène.

Résultats :

En début de traitement, 12 injections de Polyurène font monter la diurèse à 1 l. 500, la 3^e injection à 2 l. 500. La diurèse est au départ à 1 l.

Sur le poids : pas de modification.

Sur l'état général : pas d'amélioration nette.

Comparaison avec le Novurit : 9 injections de Novurit lors du 1^{er} séjour, espacées de 4 jours chacune, amènent pour les trois premières une diurèse de 2 l. 500 à 3 l. — 3 autres injections n'augmentent pas la diurèse qui reste à 1 l. 500 de façon permanente.

OBSERVATION H. 4. — Mme Ma...

« Hépatite éthylique. — Traitement diurétique d'efficacité moyenne. »

Malade de 64 ans. — Hépatite éthylique hypertrophique. — Anascitique, plus diabète sucré.

Entre en mai 1953 pour glycosurie, avoue 1/2 litre de vin par jour. Bon état général. A l'examen, légère lame d'ascite, très gros foie, petits œdèmes des membres inférieurs, T. A. à 20, glycémie à 1,23, glycosurie à 1,70, bilan hépatique perturbé. Revient en novembre 1953 pour : poussée hémorragique ; hématomèse. Ascite plus importante. (1 ponction ramène 7 litres). Diabète équilibré.

Traitement par le Polyurène : à partir de décembre 1953, 26 injections de Polyurène I. M., une tous les 4 jours.

Autres traitements : Vitamines B et K, Protéolysats, Coagulants, extraits de foie.

Résultats :

Sur la diurèse : la malade étant peu docile et ne conservant pas ses urines, on ne peut les mercurer. — A l'entrée, la diurèse est à 1 l. 500 ; on constate des clochers à 2 l. en cours de traitement.

Le poids passe de 71 kgs en décembre 1953 à 66 kgs en mars 1954.

L'état général est stationnaire, mais fonte des œdèmes des membres inférieurs.

OBSERVATION H. 5. — M. Tun...

« Cirrhose hépatique. — Traitement diurétique d'efficacité moyenne. »

Malade de 36 ans : Cirrhose splénogène avec hématomèses à répétition (Syndrome de Banti) par varices aérophagiennes ; on pense à un blocage portal et on pratique une splénectomie avec anastomose spléno-rénale en mars 1953. Dans les suites opératoires, amélioration passagère, puis réapparition d'ascite en décembre 1953 : on pense alors à une Thrombose de l'anastomose ; les urines deviennent rares. — En mars 1954, nouvelle amélioration, l'ascite ne se reforme plus, plus d'œdème des membres inférieurs, mais décès subit le 10-3-54.

Traitement par le Polyurène : 3 injections I. M. de Polyurène.

Traitements associés : Vitamine K, Pénicilline, Ponctions d'ascite.

Résultats :

La diurèse est au départ à 500 cm³.

La 1^{re} injection de Polyurène est sans effet. La 2^e amène 1 l. 750. La 3^e 1 l. 250.

Sur l'état général : le traitement par le Polyurène coïncide avec l'amélioration passagère de l'état général.

OBSERVATION H. 6. — M. Ba...

« Cirrhose éthylique : le Polyurène ramène une diurèse importante.

Malade de 51 ans, hospitalisé en mars 1954, pour une poussée d'ascite et d'œdème des membres inférieurs, éthylisme avoué. Il existe une lame d'ascite laissant percevoir un gros foie, œdème malléolaire important.

Traitement par le Polyurène : 3 injections de Polyurène I. M. espacées de 4 jours.

Traitements associés : Vitamine B, Protéolysat, extraits de foie.

Résultats :

La *Diurèse* est à l'entrée à 0 l. 500. Les deux premières injections amènent des clochers à 3 litres. La 3^e n'amène qu'une diurèse à 1 l. 500.

Le *poids* : passe de 75 à 73 kgs.

Sur *l'état clinique* : rétrocession des œdèmes rapide.

OBSERVATION H. 7. — M. Mo...

« Cirrhose éthylique. Nette efficacité diurétique du Polyurène. »

Malade de 48 ans, présentant une cirrhose éthylique ascitique hypertrophique.

1^{er} *séjour* en 1952, pour ascite importante et hématomésès à deux reprises.

Gros œdème des membres inférieurs. Diurèse se maintenant à 2 litres.

2^e *séjour* en octobre 1953, pour une nouvelle hématomésè par varice aéro-phagienne.

3^e *séjour* en janvier 1954 : nouvelle hématomésè.

4^e *séjour* en février 1954 : net fléchissement de l'état général. Œdèmes des membres inférieurs ; a représenté 4 hématomésès dans la même journée. Oligurie au moment d'une poussée ascitique faisant poser la question d'une intervention chirurgicale.

Traitement par le Polyurène lors du 4^e séjour, 6 injections I. M. de Polyurène à 4 jours d'intervalle.

Traitements associés : Vitamine K, Protéolysat, Pénicilline, Docémine, extraits de foie.

Résultats :

La *Diurèse* est à l'entrée à 0 l. 500 ; les injections de Polyurène amènent des clochers à 2 l. 500. Chaque fois avec effet se prolongeant les jours suivants.

Sur le *poids* : Pas de modification. 84 kg. en début de H, 84 kg. en fin.

Sur *l'état général* : diminution des œdèmes ; amélioration moyenne.

OBSERVATION H. 8. — Mme De...

« Cirrhose éthylo-bacillaire. Traitement diurétique d'efficacité moyenne. »

Malade de 45 ans. Adressée dans le service pour cirrhose éthylo-bacillaire. Ascite apparue progressivement depuis trois mois ; pituite matutinale. Oligurie. Foie dur et petit, nervosité, **épistaxis**, subictère des conjonctives, anasarque généralisé, tests hépatiques perturbés. Présente en outre un épanchement pleural droit d'origine vraisemblablement bacillaire.

Traitement par le Polyurène : 7 injections de Polyurène I. M. espacées de 2 jours.

Traitements associés : Streptomycine, Isoniazide, Gardénal, Largactil, ponctions pleurales et d'ascite.

Résultats :

La Diurèse est au départ à 0 l. 400. Les 3 premières injections amènent un clocher à 3 l. Les 4 injections suivantes ne donnent qu'une diurèse à 1 litre.

Le poids : passe de 54 kg. 300 à 49 kg. 600.

Sur l'état général : Amélioration de l'état général ; garde cependant encore un peu d'œdème des membres inférieurs.

Comparaison avec le Neptal : 12 injections de Neptal I.V. espacées de 2 jours en début de traitement : les 9 premières injections font passer la diurèse de 0 l. 500 à 1 l., les injections suivantes sont sans effet.

OBSERVATION H. 9. — M. Re...

Malade de 72 ans, ayant une cirrhose éthylique ascitique. Hospitalisation dans le service du Dr BOUVIER en octobre 1953 pour œdème des membres inférieurs, subictère des conjonctives, oligurie, anorexie ascite et météorisme important, foie non perçu. Bilan hépatique d'hépatite.

Nouveau séjour en février 1954. Augmentation de l'ascite, œdème important des membres inférieurs et des bourses. Apparition d'une torpeur progressive accompagnée de subictère et décès à la fin du mois.

Traitement par le Polyurène : 3 injections I. V. à 4 jours d'intervalle.

Traitements associés : Chlorure d'ammonium, 3 gr. par jour, Méthiofolline.

Résultats :

La diurèse est au départ à 0 l. 5. La 1^{re} injection de Polyurène amène un clocher à 1 lit. 500. La 2^e injection amène une diurèse à 2 lit. La 3^e injection n'a aucun effet, la diurèse est retombée après la 2^e à 250^{cm}³ et y reste.

Périmètre abdominal : non modifié : 111 cm.

Sur l'état général : aggravation progressive.

Comparaison avec le Novurit : 1 injection de Novurit I. V. pratiquée 4 jours après la 2^e injection de Polyurène fait passer la diurèse de 250 cc. à 500 cc.

Etat rénal : urée avant traitement : 0,39 ; après traitement : 0,47.

OBSERVATION H. 10. — M. Bo...

Résumé d'observation : « Cirrhose éthylique : amélioration clinique importante ».

Malade de 55 ans présentant une cirrhose éthylique typique avec foie atrophique, ascite. Oligurie moyenne à 1,500 cc. Œdème des membres inférieurs ; en plus, bronchite chronique.

Traitement par le Polyurène : trois injections de Polyurène I. M., une injection I. V.

Traitements associés : Chlorure d'ammonium : 3 gr. par jour, régime sans sel et hyperprotidique. 2 ponctions d'ascite.

Résultats :

Sur la diurèse : aucun effet, diurèse au départ 1 l. 5 ; la 1^{re} injection I. V. = 1 lit. 200 ; 1 suppo de Novurit 4 jours après = 1 lit. ; la 2^e injection I. M. = 1 lit. 500, 3 jours après le Novurit ; la 3^e injection I. M. = 1 lit. 800.

Le poids : passe de 66 à 56 kg.

Sur l'état général : fonte des œdèmes, ascite très diminuée (mais les deux ponctions totalisent 7 litres).

OBSERVATION H. 11. — M. So...

Résumé d'observation : « Cirrhose éthylique. — Net effet diurétique du Polyurène pendant 4 mois, puis évolution en ictère grave. »

Malade de 48 ans : cirrhose hypertrophique éthylique, adressé pour une pneumonie lobaire avec ictère, très gros foie, ascite important, œdème net des membres inférieurs, bilan hépatique très perturbé ; après une amélioration de quelques mois, rechute avec épisode fébrile résistant à la thérapeutique et décès dans un état d'ictère grave. L'autopsie vérifie le diagnostic de cirrhose éthylique.

Traitement par le Polyurène : 11 injections de Polyurène I. M. pendant 3 mois associées au Novurit et au Neptal.

Traitements associés : Protéolysat, plasma, Novurit, Neptal, ponction d'ascite.

Résultats :

La diurèse est en début de traitement à 600 cc.

Pendant la période d'amélioration (4 mois), chaque Polyurène amène une flèche diurétique oscillant entre 2 et 3 litres. Pendant la poussée terminale, le dernier mois les injections de Polyurène amènent une flèche oscillant seulement entre 1 lit. 5 et 2 litres.

Le poids : passe de 83 kg. à 66 kg.

Sur l'état général : amélioration nette jusqu'au dernier mois où apparaît l'évolution en ictère grave.

Comparaison avec le Novurit : 5 Novurit donnent les mêmes effets diurétiques que le Polyurène.

Comparaison avec le Neptal : 1 Neptal n'amène qu'une diurèse à 2 litres, alors que Novurit et Polyurène donnent 3 litres à cette période.

Etat rénal : en début de traitement : pas d'albumine — cyto-bactériologie normale.

En fin de traitement : idem.

OBSERVATION H. 12. — M. La...

Résumé de l'observation : « Cirrhose éthylique. Traitement diurétique efficace au début seulement. »

Malade de 51 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique. Amené à l'hôpital pour une poussée ictéro-ascitique. Hépatomégalie importante. Ascite nette, œdème des membres inférieurs. Subictère, avoue éthylisme à 2 litres. Tests hépatiques très perturbés.

Traitement par le Polyurène : 8 injections de Polyurène I. M. en 4 mois.

Traitements associés : Protéolysat, Plasma, ponctions d'ascite, extraits de foie.

Résultats :

La diurèse est en début de traitement à 640 cm³. Les injections de Polyurène amènent des clochers diurétiques oscillant entre 2 et 3 litres pour les 6 premières injections. A noter ensuite 2 injections sans effet. A quatre reprises, la débâcle urinaire s'est maintenue 2 à 3 jours après l'injection.

Le poids : passe de 65 kg. à 60 kg.

Sur l'état général : maintien de l'état pendant trois mois, puis aggravation progressive et décès dans un état d'ictère grave avec coma hépatique.

OBSERVATION H. 13. — M. Pra...

Résumé de l'observation : « Cirrhose éthylique. Traitement diurétique très efficace. »

Malade de 62 ans : Hépatite éthylique ascitique. Adressé à l'hôpital pour des troubles digestifs et des signes de Polynévrite des membres inférieurs. Abdomen ballonné. Ascite nette et foie non perçu. Pas d'œdème des membres inférieurs. Subictère. Amélioré par un mois de traitement, mais rentre dans le service un mois plus tard et meurt dans un état d'ictère grave.

Traitement par le Polyurène : au cours du 1^{er} séjour, 5 Polyurène I. M. entremêlés avec du Novurit, 1 injection de diurétique tous les 4 jours.

Traitements associés : Méthionine, extraits de foie, Protéolysat, Plasma, ponctions d'ascite.

Résultat :

La diurèse : est au départ en dessous du litre ; chaque injection de Polyurène amène un clocher diurétique à 3 litres avec effets remarquablement prolongés les jours suivants. Le niveau moyen de la diurèse se maintient à 2 litres.

Le poids : passe de 52 kg. 700 à 51 kg. 300.

Sur l'état général : amélioration très nette à la fin de ce premier séjour.

Comparaison avec le Novurit : 3 Novurit I. M. donnent des flèches diurétiques atteignant juste 2 litres 500 ; donc effets nettement inférieurs.

OBSERVATION H. 14. — M. Vi...

« Cirrhose éthylique ; Traitement très efficace sur la diurèse. »

Résumé de l'observation : Malade de 52 ans, ayant une Hépatite éthylique hypertrophique anascitique. Est adressé à l'hôpital pour hématurie et mélanurie ; gros foie débordant de 3 travers de doigts les fausses côtes. Œdème des membres inférieurs ; légère oligurie.

Traitement par le Polyurène : 5 Polyurène I. M.

Traitements associés : Lobamine, Protéolysat, coagulants.

Résultats :

La diurèse est au départ à 1.400 cm³ de moyenne et passe, sous l'action du Polyurène, à 3.950 cc. avec flèche à 5.500 cc. et effets se continuant les jours suivant l'injection.

Le poids : passe de 75 kg. à 70 kg.

Sur l'état général : disparition des œdèmes ; diurèse à 3 litres : Amélioration nette de l'état général.

OBSERVATION H. 15. — M. Pa...

« Cirrhose éthylique. — Traitement diurétique efficace. »

Résumé de l'observation : Malade de 57 ans présentant une hépatite éthylique hypertrophique, adressé à l'Hôpital au cours d'une poussée ictéro-ascitique ; ictère intense, foie énorme ; ascite importante ; œdème important des membres inférieurs ; tests hépatiques très perturbés.

Traitement par le Polyurène : 3 injections I. M. de Polyurène à 8 jours d'intervalle.

Traitements associés : extraits de foie, coagulants, Protéolysat, ponction d'ascite.

Résultats :

La diurèse est au départ à 0 l. 500 ; les effets diurétiques des injections de Polyurène se lisent sur la courbe de la diurèse : celle-ci, basse à l'arrivée du malade, s'est accrue progressivement sous l'action de la thérapeutique et a rapidement atteint un débit suffisant (2 l. à 2 l. 5) pour justifier l'arrêt du Polyurène.

Le poids : passe de 71 kg. 900 à 67 kg.

Sur l'état général : Nette amélioration de l'état général ; rétrocession des œdèmes des membres inférieurs.

OBSERVATION H. 16. — M. Ga...

« Cirrhose éthylique. — Traitement peu efficace sur la diurèse. »

Résumé de l'observation : Malade de 50 ans présentant une cirrhose éthylique hypertrophique et une tuberculose pulmonaire. Ictère des conjonctives. Foie présentant le signe du glaçon. Ascite importante. Œdèmes des membres inférieurs. La poussée est stabilisée par la thérapeutique.

Traitement par le Polyurène : 4 injections de Polyurène I. M. espacées de 4 jours.

Traitements associés : Extraits de foie, Vitamine K., Plasma, Protéolysat, Ponction d'ascite.

Résultats :

La diurèse est au départ à 1 litre. La lecture de la courbe de diurèse ne montre qu'une flèche modérée le lendemain, parfois le surlendemain de l'injection. L'augmentation du débit n'étant que de 600 cm³ chaque fois environ.

Le poids : passe de 81 à 68 kg. 700.

Sur l'état général : Pas d'amélioration nette, mais plutôt stabilisation.

Comparaison avec le Novurit : 8 injections I. V. de Novurit espacées de 4 jours ne donnent pas d'effets plus nets.

OBSERVATION H. 17. — M. Bu...

« *Cirrhose éthylique : traitement d'efficacité nette sur la diurèse.* »

Résumé de l'observation : Malade de 52 ans présentant une cirrhose éthylique avec poussées hémorragico-ascitiques ayant présenté cinq hématomes importants. Abdomen météorisé avec ascite ; foie difficile à percevoir ; dépasse de deux doigts les fausses côtes. Œdèmes des membres inférieurs nets. Tests hépatiques très perturbés.

Traitement par le Polyurène : 8 injections I. M. de Polyurène entremêlées avec des injections I. V. de Novurit : une injection de Novurit tous les 2 jours, remplacée de temps à autre par le Polyurène.

Traitements associés : Vitamines B et K, Sérum gélatine, Coagulants, Chlorure d'ammonium.

Résultats :

La diurèse est au départ à 1 litre. Les injections de Polyurène amènent :

- la première, aucun effet ;
- la deuxième et la troisième, un clocher 4 litres ;
- la 4^e à 5 l., les 5^e, 6^e, 7^e et 8^e à 4 l. 5. La diurèse entre les injections reste à 1 l. 5.

Le poids : passe de 74 kg. à 64 kg.

Sur l'état clinique : Stabilisation — Disparition des œdèmes.

Comparaison avec le Novurit : Lors des deux premiers mois de traitement, le Novurit intercalé avec le Polyurène donne des clochers diurétiques compris entre 2 l. 5. et 4 litres.

Lors du 3^e mois, le Novurit est seul, une injection tous les deux jours. L'effet diurétique décroît progressivement, les flèches n'atteignent que deux litres, alors que la diurèse de base reste à 1 l. 5.

Etat rénal : Pas d'albumine avant le traitement. Pas de cylindres. Pas d'albumine après traitement.

OBSERVATION H. 18. — M. De...

« *Cirrhose éthylique : Traitement inefficace sur la diurèse et sur l'état général.* »

Résumé de l'observation : Malade de 47 ans atteint de cirrhose éthylique hypertrophique ; entre dans le service pour troubles digestifs, œdème des membres inférieurs, abdomen météorisé, début d'ascite. Tests hépatiques très perturbés. Urée à 0,30.

Traitement diurétique : La diurèse de départ est à 2 litres.

1 Novurit I. V. ne donne aucun effet.

1 Polyurène I. V., quatre jours après, ne donne non plus aucun effet.

Poids stationnaire.

Tour de taille stationnaire.

Décès peu de temps après, dans le coma hépatique.

OBSERVATION H. 19. — M. Gu...

« *Cirrhose éthylique : Traitement diurétique efficace.* »

Résumé de l'observation : Malade de 36 ans, atteint de dysenterie amibienne

et de tricocéphalose intestinale. De plus, cirrhose éthylique et insuffisance aortique syphilitique. Entre à l'Hôpital, présentant une dyspnée d'effort importante de l'ascite, une albuminurie. La T. A. est à 23. Oligurie nette.

Traitement par le Polyurène : 4 injections intraveineuses espacées de cinq jours chacune.

Traitements associés : Emétine, Tonicardiaques, Chlorure d'ammonium.

Résultats :

La diurèse est au départ à 1 l. 5.

La 1^{re} injection de Polyurène est sans effet.

La 2^e injection de Polyurène amène une diurèse à 2 l.

La 3^e injection de Polyurène amène une diurèse à 3 l.

La 4^e injection de Polyurène amène une diurèse à 2 l. 5.

Le poids : passe de 89 kg. à 82 kg. 700.

Sur l'état général : amélioration nette ; la diurèse passe à 2 l. et y reste.

Comparaison avec le Novurit : a les mêmes effets que le Polyurène. — 3 Novurit I. V., entre les injections de Polyurène, amènent des flèches diurétiques respectivement à 4 l., 2 l. 5 et 2 l. 5.

OBSERVATION H. 20. — M. G...

« *Cirrhose éthylique. — Accroissement de la diurèse par le Polyurène.* »

Résumé de l'observation : Malade de 62 ans en poussée hémorragico-ascitique amorçant la décompensation d'une cirrhose atrophique probable.

Traitement par le Polyurène : 11 injections de Polyurène I. M. espacées à quatre jours d'intervalle.

Traitements associés : Extraits de foie, plasma, coagulants.

Résultats :

Sur la diurèse : 9 injections sur les 11 marquent une reprise de poussée diurétique importante de 2.000 à 3.000 cm³. Mais chaque injection n'a chez ce malade qu'une action éphémère.

Deux injections sont demeurées sans effet.

OBSERVATION H. 21. — M. B...

« *Cirrhose éthylique : léger accroissement de la diurèse par le Polyurène.* »

Résumé de l'observation : malade de 57 ans ; 2 ans 1/2 après une première poussée hémorragico-ascitique, le malade qui a continué à boire amorce, au cours d'une grippe, une nouvelle poussée ascitique.

Traitement par le Polyurène : 8 injections de Polyurène I. M. à quatre jours d'intervalle.

Résultats sur la diurèse : Ici encore, l'effet est net et constant, mais reste discret, amorçant une augmentation de débit urinaire de 500 cm³ environ après chaque injection.

OBSERVATION H. 22. — Mme R...

« *Cirrhose éthylique : traitement très efficace sur la diurèse et sur la résorption des œdèmes.* »

Résumé de l'observation : Malade de 48 ans présentant une hépatite scléreuse éthylique hypertrophique avec ascite et œdèmes des membres inférieurs.

Traitement par le polyurène : 5 injections I. M. à 4 jours d'intervalle.

Traitements associés : Extraits hépatiques, vitamines, aminothérapie, plasma humain intraveineux.

Résultats :

La diurèse est au départ à 500 cc. La diurèse moyenne passe à 1,800.

Sur l'état clinique : la malade est presque asséchée, sans œdèmes, et en excellent état général et fonctionnel.

Comparaison avec le Novurit : 8 injections de Novurit I. V. pendant le premier traitement : une tous les jours ; la diurèse reste à 840 cc., et il faut ponctionner l'ascite à deux reprises.

OBSERVATION H. 23. — M. F...

« Cirrhose éthylique. Important accroissement de la diurèse sous l'effet de la thérapeutique. »

Résumé de l'observation : Malade de 68 ans, atteint de cirrhose éthylique ascitique grave, d'évolution mortelle.

Traitement par le Polyurène : reçoit 4 injections I. M. de Polyurène.

Résultats :

Sur la diurèse : les 3 premiers Polyurène demeurent sans effet notable sur la diurèse, le dernier accuse au contraire une flèche diurétique de 1.200 cc. le jour même à 3.000 cc. le lendemain et à 2.500 le surlendemain, avec retour à 500 le 3^e jour.

OBSERVATION H. 24. — M. Vu...

« Cirrhose éthylique. Accroissement important de la diurèse par le Polyurène. »

Résumé de l'Observation : malade de 56 ans. Hépatite éthylique ascitique, avec syndrome œdémateux très important. Décès.

Traitement par le Polyurène : 5 injections de Polyurène intramusculaires.

Traitements associés : Extraits de foie, plasma coagulants.

Résultats :

Sur la diurèse : La courbe diurétique est frappante. La diurèse, malgré le traitement reste supérieure à 500 cc. par jour. On y lit les quatre flèches sans lendemain (à 5.000, 4.400 et 1.800 cc.) qu'ont inscrites 4 injections intramusculaires de Polyurène. La dernière injection est restée sans effet.

Comparaison avec le Novurit : Un Novurit s'est montré inefficace. Deux autres ont accidenté la courbe diurétique de flèches à 4.000 et 5.000 cc.

OBSERVATION H. 25. — M. A...

« Cirrhose éthylique. Faible efficacité de la thérapeutique sur la diurèse. »

Résumé de l'observation : Malade de 61 ans ayant une cirrhose ascitique. Ethylisme ancien : avoue 2 l. par jour. Présente à l'entrée de petits troubles de la

série éthylique. Troubles dyspeptiques importants : augmentation de volume de l'abdomen.

A l'examen : Ascite importante, rate perçue. Foie difficile à sentir du fait de l'ascite. Œdème des membres inférieurs, tests hépatiques peu perturbés. Après ponction on perçoit des masses abdominales faisant penser à une néoformation péritonéale primitive ou secondaire à un néoplasme hépatique.

Traitement par le Polyurène : Cinq injections intramusculaires à trois jours d'intervalle chacune.

Traitements associés : Chlorure d'ammonium per os. Protéolysat, Plasma, Vitamines B., Ponctions d'ascite.

Résultats :

La diurèse est au départ à 500 cc. ; trois injections amènent un clocher dépassant 1 l. 500 avec effets prolongés le lendemain de l'injection. Une injection amène une diurèse à 1 l. La dernière injection I. V. est sans effet et amène un état de malaise, avec dyspnée pendant deux jours. On arrête le traitement.

Le poids : passe de 57 kilos 500 à 55 kilos 800.

Sur l'état général : disparition nette des œdèmes, mais l'état reste stationnaire.

Comparaison avec le Novurit : Une injection de Novurit donne un clocher diurétique à un litre seulement.

Etat rénal avant traitement : pas d'albumine.

Après : pas d'albumine. Urée à 0,35.

Incident : Outre ce qui a déjà été dit, douleur au point d'injection.

OBSERVATION H. 26. — M. Go...

« Cirrhose éthylique et défaillance cardiaque thérapeutique très efficace sur la diurèse et sur l'état clinique. »

Résumé de l'observation : Malade de 38 ans, présentant une cirrhose hépatique avec myocardie. Au cours d'un quatrième séjour dans le service en mars 1954 : rentre en état d'anasarque avec œdème très important des membres inférieurs, gardant le godel, ascite considérable, épanchement pleural, dyspnée intense et cyanose des lèvres.

Traitement par le polyurène : 5 injections, I. M. espacées de trois jours.

Traitements associés : Chlorure d'ammonium, tonicardiaques.

Résultats :

La diurèse est au départ à moins de 1 l.

La première injection I.M. donne 1 l. 500.

La deuxième injection I.M. donne 2 l. 750.

Troisième et quatrième amènent une diurèse oscillant entre 1 l. 5 et 2 l.

Les effets ne se continuent pas les jours suivant l'injection, mais cependant la diurèse reste à 1 l. entre les injections.

Le poids passe de 95 kilos 800 à 80 kilos 300.

Sur l'état général : régression considérable des œdèmes, diminution importante de la dyspnée et de la cyanose. Amélioration nette de l'état général.

Comparaison avec le Novurit : Six injections I.M. de Novurit espacées de quatre jours, pratiquées avant le traitement par le Polyurène amènent des poussées de diurèse, inférieures à 1 l. 500, ou sans effet (pour 3 d'entre elles).

Etat rénal : avant traitement : Urée à 0,55. Présence d'albumine.

Après traitement : pas d'albumine, l'urée n'a pas été refaite.

OBSERVATION H. 27. — M. Ba...

Cirrhose du foie. « Efficacité certaine de la thérapeutique diurétique. »

Résumé de l'Observation : Malade de 55 ans, atteint de cirrhose du foie avec ascite. Depuis deux mois troubles digestifs, puis apparition d'ascite avec œdème des membres inférieurs. Tremblement des doigts — subictère des conjonctives — avoue 2 l. de vin. Le Laboratoire confirme l'examen clinique.

Traitement par le Polyurène : 5 Polyurène I. M. espacées de 4 jours.

Traitements associés : Extraits de foie coagulants, Protéolysat.

Résultats :

La diurèse est impossible à contrôler chez un malade indocile qui ne conserve pas ses urines. On sait cependant que chaque injection amène débâcle urinaire importante.

Le poids passe de 55 kilos à 49 kilos 500.

Sur l'état général : disparition des œdèmes. Amélioration nette de l'état général.

Comparaison avec le Novurit : Quatre injections de Novurit, avant le Polyurène, à quatre jours d'intervalle, amènent des flèches diurétiques oscillant entre 1 l. 500 à 2 l. Une seule amène la diurèse à 2 l. 5.

OBSERVATION H. 28. — M. Be...

« Cirrhose éthylique favorablement influencée par le traitement. »

Résumé de l'observation : Malade de 48 ans, atteint de cirrhose éthylique. Entre dans le service au cours d'une poussée ascitique avec œdèmes des membres inférieurs importants. Tests hépatiques concordant avec la clinique.

Traitement par le Polyurène : Trois injections I.M. à quatre jours d'intervalle.

Traitements associés : Extraits de foie. Protéolysat. Vitamines K et B₁₂.

Résultats :

Sur la diurèse et sur le poids, difficile à contrôler, car le malade ne conserve pas ses urines. Résultats visibles surtout sur l'état général : disparition des œdèmes.

OBSERVATION H. 29. — M. Lia...

Cirrhose éthylique, favorablement influencée par le Polyurène qui rétablit la diurèse.

Résumé de l'observation : Malade de 72 ans, atteint de cirrhose éthylique, anorexie, troubles digestifs classiques chez des cirrhotiques. Gros foie, pas d'ascite. De plus, gros cœur défaillant avec œdèmes importants des membres inférieurs. Oligurie marquée.

Traitement par le Polyurène : une seule injection I. M.

Traitements associés : Protéolysat. Tonicardiaques. Vitamines B₁₂ et B₁. Extraits hépatiques.

Résultats :

La diurèse passe de 400 cc. à plus de 3 litres le lendemain de l'injection et reste autour de 1 l. 500 les jours suivants.

Le poids passe de 94 kilos à 91 kilos.
Sur l'état général : disparition des œdèmes.

OBSERVATION H. 30. — M. Du...

Cirrhose éthylique. Grande efficacité diurétique de deux injections de Polyurène. »

Résumé de l'observation. — Malade de 50 ans, atteint de cirrhose éthylique avec ascite. Avoue 4 l. de vin par jour. Foie non perçu. Insuffisance cardiaque surajoutée. Œdèmes importants des membres inférieurs.

Traitement par le Polyurène : Deux injections I. M. plus 3 gr. de chlorure d'ammonium.

Traitements associés : Vitamines C et B. Prothéinothérapie.

Résultats :

La diurèse est au départ à 1 l. ; deux injections de Polyurène sont suivies d'une flèche diurétique à 5 litres. L'effet diurétique ne se poursuit pas les jours suivants.

Le poids passe de 63 kilos à 60 kilos.

Régression nette des œdèmes.

Comparaison avec le Novurit : Une injection I.M. de Novurit I.M. amène une flèche diurétique à 3 l. 750.

OBSERVATION H. 31. — M. Pon...

« *Cirrhose éthylique* très améliorée par le Polyurène qui fait disparaître le tableau de rétention hydrique. »

Résumé de l'observation : Malade de 54 ans, obèse, avec cirrhose éthylique en poussée ictero-ascitique. Œdème de la région crurale, dyspnée. Foie non perçu en raison de l'importance de l'ascite. Epanchement pleural gauche. Ictère franc. Tests de Laboratoires confirmant la clinique. Obésité à 135 kilos.

Traitement par le Polyurène : trois injections I.M. espacées de trois jours d'intervalle.

Traitements associés : 3 gr. de chlorure d'ammonium par jour. Extraits hépatiques. Vitamines K. Eau-de-vie allemande.

Résultats :

La diurèse est au départ à 1 l.

La première injection amène une diurèse à 5 l. 500.

La deuxième injection amène une diurèse à 4 l. 500.

La troisième injection amène une diurèse à 3 l.

Le poids passe de 106 kilos à 97 kilos.

Sur l'état général : amélioration. Disparition des œdèmes.

Comparaison avec le Novurit : Une injection I.M. de Novurit amène un clocher à 2 l.

Une deuxième associée à de l'Inophylline amène un clocher à 4 litres.

Les suppositoires de Novurit sont sans effet.

Etat rénal : 1) Avant traitement : pas d'albumine, urée à 0,63.

2) Après traitement : 3 gr. d'albumine.

OBSERVATION H. 32. — Mme Gu...

« *Cirrhose éthylique*. Efficacité moyenne de la thérapeutique diurétique. »

Résumé de l'observation : Malade de 58 ans présentant une cirrhose éthylique à la phase ascitique. Poussées triples : œdémateuse, ictérique et hémorragique (ecchymoses au points de piqûres). De plus, tuberculose pulmonaire peu grave. Œdème des membres inférieurs. Ascite importante empêchant de sentir le foie.

Traitement par Polyurène : Six injections I.M. à deux jours d'intervalle.

Traitements associés : Gardénal, Largactil, Vitamines B., Extraits de foie, Strychnine, Streptomycine.

Résultat :

La diurèse est au début de traitement à 300 cc.

Deux injections amènent une diurèse à 1 l. 5 le lendemain.

Trois injections amènent une diurèse oscillant entre 750 et 1.000 cc.

Une injection est sans effet.

Sur les œdèmes : résorption des œdèmes.

OBSERVATION H. 33. — M. Se...

« *Défaillance cardiaque* améliorée par la thérapeutique diurétique. »

Résumé de l'observation : Malade de 62 ans, éthylique en I. V. G. avec dyspnée permanente survenant en crises terminées par une expectoration mousseuse : crise de subœdème pulmonaire. La T A est à 20/13. Gros foie cardiaque. Pas d'œdème des membres inférieurs. Le rythme cardiaque est à 100.

Traitements associés : Carénacaine, Digitale, Gardénal.

Résultat :

La diurèse est au début de traitement à moins de un litre, sous l'effet de la thérapeutique, la courbe de diurèse ascensionne par gradués jusqu'à trois litres.

Le poids : tombe de 54 kilos à 52 kilos.

Sur l'état général : Régression de la dyspnée. Amélioration.

État rénal : 1) Avant traitement : albumine 0,10 ; cytologie urinaire : rares leucocytes isolés. — 2°) Après traitement : albumine 0,25.

OBSERVATION H. 34. — M. Cha...

Malade de 52 ans, ayant une cirrhose éthylique. Entre dans le service pour deux hématèses. Signes d'imprégnation éthylique, subictère. Ascite. Œdèmes des membres inférieurs. Gros foie. La ponction Biopsie vérifie le diagnostic clinique.

Traitement par le Polyurène : Dix injections I. M. intercalées avec du Neptal : un jour Polyurène, un jour Neptal.

Traitements associés : Gardénal, Largactil, Vitamines B K et A., Extraits de foie.

Résultats :

La diurèse est en début de traitement à 500 cc. Le Polyurène et le Neptal ont des effets identiques : la courbe de diurèse oscille entre 2 et 3 litres, marquant des flèches aussi bien pour l'un que pour l'autre.

Le poids passe de 73 kilos à 64 kilos.

Sur l'état général : la poussée évolutive est stoppée. L'ascite est tarie sans ponction.

OBSERVATION H. 35. — Mme Do...

« Cirrhose éthylique. Aucune amélioration par la thérapeutique diurétique.

Résumé de l'observation : Malade de 42 ans. Tuberculose pulmonaire droite. Thoracoplastie, il y a 4 ans, pneumopathie banale chez une tuberculeuse ancienne, entrant avec une dyspnée importante et de la cyanose. Température à 38°. De plus, cirrhose éthylique avec ascite. Gros foie et œdèmes des membres inférieurs.

Traitement par le Polyurène : Six injections : une par jour.

Traitements associés : Gardénal, Largactil, Streptomycine, Chloromycétine, Rutine, Sulfamides.

Résultats :

La diurèse est au départ à 400 cc. Avant le Polyurène on avait essayé le Neptal IV, les deux médicaments ont des effets semblables et peu démonstratifs : la diurèse oscille entre 500 et 1.500 cc.

Le poids tombe de 75 kilos à 71 kilos, pendant le traitement au Polyurène, alors que les quatre Neptal précédents ne l'avaient fait tomber que de 1 kilo.

Sur l'état général : aggravation progressive.

Etat rénal : 1°) Avant traitement : Urée à 0,20. Pas d'albumine dans les urines. Cytologie urinaire normale.

2°) Après traitement : Urée à 0,50.

OBSERVATION H. 36. — M. Cado...

« Cirrhose éthylique peu influencée par la thérapeutique diurétique. »

Résumé de l'observation : Malade de 60 ans présentant cirrhose avec ascite. Depuis trois ans, augmentation progressive du météorisme abdominal. Depuis un mois l'évolution se précipite : épistaxis, pituites matutinales, insomnies. — A l'examen, œdème important des membres inférieurs. Volumineuse ascite. Foie non perçu. Test de laboratoire confirmant la clinique. Par ailleurs, diabète avec une glycosurie à 50 gr. et une glycémie à 2 gr.

Traitement par le Polyurène : Onze injections de Polyurène. Une tous les quatre jours.

Traitements associés : Chlorure d'ammonium 3 gr. par jour. Acides aminés. Phénergan. Insuline : 30 unités par jour environ. Ponctions d'ascite.

Résultats :

La diurèse est en début de traitement à 1 litre. La première injection I. V. est sans effet. Six autres I. V. donnent des clochers oscillant entre 3 et 4 litres.

Les quatre dernières donnent des poussées diurétiques à 1 l. 5 ou à seulement 1 litre, alors que la diurèse est à 600 cc. entre les injections. Les effets sont les mêmes quelle que soit la voie d'injection : I.V., I. M. ou même sous-cutanée. Le chlorure d'ammonium ne renforce pas le pouvoir diurétique du médicament.

Le poids passe de 85 kilos à 64 kilos.

Sur l'état général : Résorption des œdèmes, mais l'ascite se reforme malgré les diurétiques. L'état général reste mauvais.

Etat rénal. — 1°) Avant traitement : Urée à 0,26. Pas d'albumine dans les urines.

2°) Après traitement : Urée à 0,32. Pas d'albumine dans les urines.

Influences du traitement sur la Prothrombine : 42% à l'entrée ; 40% en fin de traitement.

Comparaison avec les autres diurétiques : Une injection de mercaptomérine s/c. est sans effet. Deux Neptal I. M. donnent des flèches à 2 l. 5 et 3 litres. Deux Novurit I. V. donnent 2 l. et 1 l. 5.

OBSERVATION H. 37. — M. Mau...

« Cirrhose éthylique, grande efficacité de la thérapeutique diurétique. »

Résumé de l'observation : Malade de 67 ans, présentant une cirrhose éthylique avec ascite. Oligurie. Troubles digestifs habituels. A l'examen, énorme ascite. Pas d'œdèmes des membres inférieurs. Bilan hépatique confirmant le diagnostic clinique.

Traitement par le Polyurène : Vingt injections de Polyurène. Une tous les quatre jours.

Traitements associés : 3 g. de chlorure d'ammonium, acides aminés, vitamine K., Plasma. Une ponction d'ascite (12 litres).

Résultats :

Quatre injections ont un effet constant. La diurèse au départ est à 1 litre.

Chaque injection amène un clocher compris entre 3 et 5 l. Toutes les voies d'introduction ont été essayées : I.V., I.M., s.-c. Elles ont même efficacité. Le chlorure d'ammonium semble nettement renforcer l'action du Polyurène ; on essaye de l'arrêter un mois : la diurèse tombe alors à 3 litres. Elle réascensionne à 4 et 5 litres dès sa reprise.

Le poids tombe de 79 kilos à 71 kilos 500. Le périmètre abdominal passe de 126 cm. à 113 cm., avant la ponction.

Sur l'état général : amélioration très importante. Reprise de l'appétit.

Etat rénal : Avant traitement : Urée à 0,39. Cytologie urinaire normale. Pas d'albumine.

Après traitement : Urée à 0,39.

Comparaison avec les autres diurétiques : Quatorze injections I.V. de Neptal pratiquées avant le Polyurène, ont le même succès que le Polyurène. Quatre injections de Novurit se montrent chaque fois aussi efficaces que le Polyurène. Deux injections I.M. de Mercaptomérine donnent une diurèse à 4 litres, identique à celle déclanchée par le Polyurène.

Incidents : Le Polyurène injecté par voie sous-cutanée se montre douloureux au point d'injection.

Influence du traitement sur la Prothrombine : Prothrombine à 37% en début de traitement, et à 48% en fin de traitement.

OBSERVATION H. 38. — M. Ba...

« Cirrhose éthylique peu influencée par la Thérapeutique diurétique. »

Résumé de l'observation : Malade de 46 ans, atteint de cirrhose éthylique. Entre dans le service pour hématurie, anorexie, subictère.

A l'examen : gros foie. Pas d'œdème des membres inférieurs. Tests de laboratoire de cirrhose. Ponction biopsie confirmative.

Traitement par le Polyurène : Six injections de Polyurène I. V.

Traitements associés : Méthiofoline. Extraits de foie. Vitamine K. Protéolysat. 3 gr. de Chlorure d'ammonium.

Résultats :

La diurèse est en début de traitement à 400 cc., et monte à 0 l. 700 ou 1 l. après le Polyurène.

Le poids passe de 69 à 68 kilos.

Sur l'état général : pas de modification.

Comparaison avec la Mercaptomerine : Une injection sous-cutanée de 2 cc. amène une diurèse plus importante que celle déclanchée par le Polyurène, à 1 l. 200.

Etat rénal : 1°) Avant le traitement : Urée à 0,48. Pas d'albumine. Pas de sédiment urinaire.

2°) Après traitement : Pas d'albumine. Sédiment et Urée non refaits.

Effet du traitement sur la Prothrombine : 68% au début du traitement. 78% en fin de traitement.

OBSERVATION H. 39. — Mme Cha...

« Cirrhose éthylique. Pas d'efficacité de la thérapeutique diurétique.

Résumé de l'observation : Malade de 65 ans, présentant une cirrhose éthylique, hypertendue à 24/10. Ascite importante. Gros œdème des membres inférieurs, subictère des conjonctives.

Par ailleurs, signe de défaillances cardiaques cliniques et électrocardiographiques ; crises de subœdème pulmonaire.

Traitement par le Polyurène : Quatre injections I.V. à 4 jours d'intervalle chacune.

Traitements associés : 3 gr. de chlorure d'ammonium. Extraits de foie. Vitamines B. Une ponction d'ascite. Protéolysat.

Résultats :

La diurèse est au départ à 250 cc. Les injections de Polyurène ont peu d'effet faisant monter la diurèse à 500 cc. seulement.

Sur le poids : aucun effet.

Sur l'état général : aucune amélioration.

Comparaison avec le Mercaptomerine : même inefficacité que le Polyurène.

Etat rénal : pas d'albumine avant traitement. Urée à 0,30.

Après traitement : pas de sédiment. Pas d'albumine urinaire.

OBSERVATION H. 40. — Mme Go...

« Cirrhose éthylique. Aucun effet de la thérapeutique diurétique. »

Résumé de l'observation : Malade de 66 ans, atteinte de cirrhose éthylique avec ascite, avoue 3 l. 1/2 de vin par jour, présente des signes d'imprégnation éthylique. Œdème important des membres inférieurs, ascite volumineuse, gros foie palpable. Les examens de laboratoires sont confirmatifs.

Traitement par le Polyurène : Huit injections de Polyurène I.V. à 4 jours d'intervalle chacune.

Traitements associés : Protéolysat. Méthiofolline. Chlorure d'ammonium 3 gr. Vitamines B. Extraits de foie. Une ponction d'ascite.

Résultats :

La diurèse est au départ à 400 cc., les cinq premières injections de Polyurène ont des effets décroissants ; 1 l. 300 pour la première, puis décroissance progressive jusqu'à 600 cc. pour la cinquième, les trois dernières injections sont pratiquement sans effet ; et malgré le traitement la diurèse descend à moins de 200 cc.

Sur le poids : le malade a pris 2 kilos pendant le traitement.

Sur l'état général : aggravation progressive.

Comparaison avec le Mercaptomerine et le Novurit : le Mercaptomerine sous-cutané est aussi peu efficace que le Polyurène. Le Novurit IV est moins efficace que le Polyurène.

Etat rénal : Avant traitement Urée à 0,35, pas d'albumine, pas de sédiment urinaire.

Après traitement : Urée à 0,33. Pas d'albumine.

Prothrombine inchangée avant et après traitement.

OBSERVATION H. 41. — Mme Vere...

« Cirrhose hépatique. Effets diurétiques nets du Polyurène. »

Résumé de l'observation : Malade de 58 ans, adressée pour ascite évoluant depuis 8 mois ; aucune notion d'éthylisme. Gros amaigrissement. A l'examen : ascite importante, foie non perçu, œdème pré tibial bilatéral. Ponction biopsie et tests de laboratoire d'Hépatite non spécifique.

Mode de traitement par le Polyurène : A fait deux séjours, a reçu cinq injections I.M. lors du premier séjour, espacées de quatre jours chacune, et trois injections lors du deuxième séjour suivant le même rythme.

Traitements associés : 3 gr. de chlorure d'ammonium. Plasma IV. Acides aminés.

Résultats :

Lors du premier séjour *la diurèse* est à 750 cc. au départ. Le Polyurène est efficace, déclanchant des clochers diurétiques oscillant entre 2 l. 500 et 3 l. 500. Lors du deuxième séjour, la diurèse à l'entrée est à 200 cc. et les clochers déclanchés par le Polyurène ne montent qu'à 1 l. 500.

Sur le poids : Pas d'effet lors du premier séjour, mais 7 kilos d'amaigrissement lors du deuxième séjour.

Sur l'état général : Pas d'amélioration.

Comparaison avec les autres diurétiques : Le Neptal a même effet que le Polyurène (3 injections). Mêmes constatations pour le Novurit I.M. et le Mercaptomerine S/C.

Etat rénal : 1) Avant traitement : Urée à 0,28. Pas d'albumine. Sédiment urinaire : Quelques cellules épithéliales.

2) Après traitement : Pas d'albumine. Urée à 0,30. Sédiment urinaire : RAS.

La Prothrombine a baissé de 88% à 56% au cours du traitement.

OBSERVATION H. 42. — Mme La...

« Cirrhose. Nette efficacité de la thérapeutique diurétique. »

Résumé de l'observation : Malade de 69 ans, adressée dans le service pour ictère persistant depuis deux mois. Examen : ictère franc. Œdème des membres infé-

rieurs. Foie de volume normal. On pense à un ictère infectieux bénin prolongé. Cependant la P. B. répond cirrhose évidente.

Traitement par le Polyurène : Dix-sept injections de Polyurène espacées de 4 jours chacune environ.

Traitements associés : Chlorure d'ammonium 3 gr. par jour. Protéolysat. Acides aminés. Vitamines K. Plasma.

Résultats :

La diurèse est à 500 cc. à l'entrée. Les injections de Polyurène sont suivies de clochers oscillant entre 1 l. 500 et 2 l. 500. Le Chloramonic associé au Polyurène provoque les clochers les plus importants. Le Polyurène injecté par voie sous-cutanée a même effet que celui injecté par voie I.M.

Le poids passe de 57 kilos à 41 kilos.

Sur l'état général : amélioration, disparition des œdèmes et de l'ictère.

Comparaison avec les autres diurétiques : Le Novurit I.M. (3 injections) a même effet que le Polyurène.

Etat rénal : 1) Avant traitement : Urée à 0,29, traces d'albumine. Sédiment : quelques polynucléaires et cellules épithéliales.

2) Après traitement : Urée à 0,24. Pas d'albumine. Sédiment : identique au premier examen.

Prothrombine : 64% au début du traitement. 84% en fin de traitement.

OBSERVATION H. 43. — M. Nou...

« Cirrhose éthylique. Très nette action diurétique du Polyurène. »

Résumé de l'observation : Malade de 63 ans, hôtelier qui présente depuis deux mois des signes de cirrhose éthylique, avoue un éthyisme à 2 litres, plus 7 apéritifs ! Malade maigre, subictérique, présentant une ascite légère, permettant de sentir un foie débordant de quatre travers de doigts. Œdème lombaire net, tests hépatiques confirmant le diagnostic clinique.

Traitement par le Polyurène : Vingt et une injections I M de Polyurène, une tous les quatre jours.

Traitements associés : 3 gr. de chlorure d'ammonium, coagulants. Protéinothérapie.

Résultats :

La diurèse est au départ à 650 cc. La courbe de diurèse est fragmentée par des flèches montant entre 3 et 6 litres, dont la hauteur moyenne est 4 litres. Le lendemain de l'injection la diurèse retombe à 700 cc.

Le poids tombe de 85 kilos à 76 kilos.

Sur l'état général : Amélioration nette. Le malade s'alimente normalement et reprend des forces. L'ascite semble ne pas augmenter.

Comparaison avec le Neptal : Il n'a été pratiqué qu'une seule injection de Neptal qui a amené une diurèse à 1 l. 750 seulement, alors que l'injection suivante de Polyurène a donné 3 l. 750.

Etat rénal : 1°) Avant traitement : Urée à 0,49. Pas d'albumine. Pas de sédiment urinaire.

2°) Après traitement : Urée à 0,33. Pas d'albumine.

Prothrombine : 58% avant traitement, 64% après traitement.

OBSERVATION H. 44. — Mme Au...

« Cirrhose éthylique. — Pas d'amélioration clinique. »

Résumé de l'observation : malade de 60 ans présentant une cirrhose éthylique hypertrophique avec ascite œdèmes prétibiaux et malléolaire. Ictère franc. Etat général mauvais.

Traitement par le Polyurène : Trois injections espacées de 4 jours chacune.

Traitements associés : 3 gr. de chlorure d'ammonium. Extraits hépatiques. Vitamines K. Sérum glucosé. Régime sans sel.

Résultats :

Oligurie à 0 l. 200 à l'entrée. La première injection I.M. fait monter la diurèse à 500 cc. La deuxième injection I.M. à 750 cc. et la troisième I.V. à 750 cc.

Le poids passe de 50 kilos 300 à l'entrée, 47 kilos en fin de traitement.

Sur l'état général : aucune amélioration.

Comparaison avec le Novurit : Une injection I.V. de Novurit a le même effet que le Polyurène.

OBSERVATION H. 45. — Mme Ge...

« Cirrhose éthylique ; très nette efficacité de la thérapeutique diurétique. »

Résumé de l'observation : Malade de 42 ans présentant une cirrhose éthylique typique ; entrée pour hématomé. A l'examen : subictère des conjonctives, météorisme abdominal avec ascite importante. Gros foie. Œdème lombaire. Ponction biopsie du foie et test de laboratoire confirmant le diagnostic clinique.

Traitement par le Polyurène : Six injections. Une tous les quatre jours.

Traitements associés : Acides aminés. Protéolysat. Vitamines B et K.

Résultats :

La diurèse est à l'entrée à 0 l. 500. Les injections provoquent des clochers à 4 litres ; le lendemain de l'injection la diurèse reste à 1 l. 500. Les voies I.M. et I.V. amènent des effets semblables.

Le poids tombe de 53 kilos à 50 kilos.

Sur l'état général : amélioration, disparition de l'ascite.

Comparaison avec le Novurit : Une injection IV de Novurit n'amène qu'une diurèse à 2 l. 250.

Comparaison avec le Neptal : 4 Neptal I.M. pratiqués en début de traitement n'amènent que des flèches à 2 litres.

Etat rénal : 1) Avant traitement : Urée à 0,23. Pas d'albumine. Pas de sédiment urinaire.

2) Après traitement : Urée à 0,34. Pas d'albumine. Pas de sédiment urinaire.

Vérification du taux de Prothrombine : Avant traitement 49%. Après traitement 47%.

III. — ESSAIS CHEZ LES RÉNAUX (R)

OBSERVATION R. 1. — Mlle Bre...

« Néphrose lipidique très améliorée par la thérapeutique diurétique. »

Résumé de l'observation : Jeune fille de 19 ans, atteinte de Néphrose lipidique. A l'âge de 18 ans apparition d'œdèmes discrets de la cheville gauche qui font

découvrir une albuminurie à 0 gr. 15. A la suite, malgré un régime hyperprotidique les œdèmes se généralisent en remontant jusqu'aux cuisses, avec bouffissure du visage. L'affection évolue par poussées œdémateuses séparées par des périodes de rémission. A l'examen : visage bouffi, œdèmes des membres inférieurs très importants. Albuminurie à 15 gr. Protides abaissés à 34 gr. Sérine à 7 gr. 5 ; globuline à 26,5 s.-g. 0,28. — Oligurie.

Traitement par le Polyurène : Deux injections I.M. et I.V. à quatre jours d'intervalle.

Traitements associés : Plasma : 3 gr. de chlorure d'ammonium.

Résultats :

La diurèse est au départ à 1 l. Deux injections amènent des clochers diurétiques dépassant 3 l. ; les autres amènent une diurèse oscillant entre 1 l. 5 et 2 l. seulement.

Le poids passe de 52 kilos 500 à l'entrée à 47 kilos en fin de traitement avec un minimum passant par 44 kilos 500.

Sur l'état général : amélioration très nette, disparition des œdèmes.

Etat rénal : 1) Avant traitement, urée sanguine à 0,30.

Urines : présence de rares corps bi-réfringents. Nombreuses cellules épithéliales, rares polynucléaires. Albumine 17,25.

2) Après traitement : urée sanguine 0,20.

Urines : nombreuses cellules épithéliales. 2 gr. 10 d'albumine.

L'examen de l'ionogramme montre que le potassium qui était à 3,55 milieq. avant traitement est à 3,70 milieq après traitement. Le traitement diurétique n'a pas amené l'hypopotassémie qu'on a souvent reproché aux diurétiques mercuriels. Le taux des protides est remonté à 50 gr. après traitement.

OBSERVATION R. 2. — Enfant Ge...

« Néphrose lipidique. Faible efficacité clinique du Polyurène.

Résumé de l'observation : Enfant de 3 ans présentant une néphrose-néphrite entrant en état d'anasarque. 65 gr. d'albumine dans les urines. Protéines sériques à 45 gr. sans inversion du rapport sérine globuline. Cholestérol augmente à 3 gr. 64. Urée à 1 gr. 21. Sédiment urinaire subnormal avec présence de leucocytes et de cylindres hyalins.

Traitement par le Polyurène : Cinq injections de 1/2 cc. IM espacées de 3 jours chacune.

Traitements associés : Extraits thyroïdiens.

Résultats :

La diurèse est à l'entrée à 100 cc. Quatre injections de Polyurène amènent une diurèse oscillant entre 3 et 400 cc., et restant au-dessus de 300 cc. entre les injections.

Sur le poids aucun effet.

Sur l'état général : les œdèmes des membres inférieurs et de la face ont fondu, mais l'enfant commence à présenter de l'ascite en fin de traitement.

Etat rénal : Après traitement l'albumine urinaire tombe à 6 gr. 40. Le sédiment urinaire est inchangé. L'urée est tombée à 0 gr. 56.

Comparaison avec la Mercaptomérine : 1/2 cc. du produit S/C reproduit par deux fois les effets du Polyurène.

IV. — ESSAIS CHEZ LES CANCÉREUX (K)

OBSERVATION K. 1. — M. Mouq...

« Néoplasme gastrique : Traitement par le Polyurène d'efficacité moyenne sur la diurèse. »

Malade de 58 ans : Néoplasme gastrique avec ascite ; entre en février 1954 : depuis août 1953, apparition de dyspnée, asthénie, amaigrissement. Des clichés gastriques montrent une image lacunaire de la grande courbure. Apparition rapide d'ascite importante nécessitant des ponctions, puis anasarque : œdèmes des deux membres inférieurs des lombes. Décès le 8-3-54.

Traitement par le Polyurène : Cinq injections IM espacées de 4 jours.

Traitements associés : Oxyferriscorbone, chlorure d'ammonium. Perfusion de Plasma. Extraits de foie.

Résultats :

Avant traitement, diurèse à 0 l. 500. La première injection amène un clocher à 2 l. La deuxième injection amène un clocher à 3 l. 5. La troisième injection amène un clocher à 2 l. 5. Les deux dernières, respectivement à 1 l. et à 1 l. 5.

Sur l'état clinique : aucune amélioration, l'anasarque persiste.

Comparaison avec le Novurit : Une injection I V de Novurit pratiquée après la dernière injection de Polyurène (4 j. 1/2) fait monter la diurèse de 0 l. 5 à 1 l.

OBSERVATION K. 2. — M. Po...

« Néoplasme pancréatique. Traitement efficace sur la diurèse. »

Résumé de l'observation : Malade de 75 ans, présentant un néoplasme pancréatique avec ascite. Adressé dans le service pour une diarrhée importante avec amaigrissement. Foie non perçu. Ascite importante. Œdème des membres inférieurs. Amélioration pendant une certaine période, puis aggravation et mort au cours d'un deuxième séjour. La vérification montre ce que les radiographies avaient fait diagnostiquer, un néoplasme pancréatique étendu.

Traitement par le Polyurène : Deux injections de Polyurène à huit jours d'intervalle.

Traitements associés : Vitamines B. Extraits de foie. Acides aminés.

Résultats :

La diurèse est difficile à mesurer avec précision étant donné la diarrhée. Elle est appréciée à 0 l. 500. Les injections de Polyurène amènent une flèche à 2 l. 500 avec effets persistants pendant 7 jours en décroissant régulièrement.

Comparaison avec le Neptal : un Neptal I. V. accuse une poussée à 1.200 cc. avec retour au chiffre habituel après 3 jours.

Comparaison avec le Novurit : Un Novurit I.V. provoque une débâcle à 3.200 éphémère, avec retour à la diurèse moyenne le surlendemain.

Etat rénal : Albumine 0, cyto bactériologie normale avant et après traitement. Le Polyurène a donc eu une action moins intense peut-être que le Novurit et le Neptal, mais beaucoup plus durable.

V. — ESSAIS CHEZ DES CARDIAQUES (C)

OBSERVATION C. 1. — Mme Ma...

Hypertendue en défaillance cardiaque. Traitement diurétique efficace. Présentant une hypertension à 18,5, un gros cœur asystolique avec dyspnée. Œdèmes des membres inférieurs. Troubles hépatiques et enfin obésité. Amenée dans le service à la suite de petits épisodes vasculaires cérébraux. Obésité à 80 kilos pour 1 m. 73.

Traitement par le Polyurène : une seule injection.

Traitements associés : Gardénal, Largactil, Tonicardiques.

Résultats :

Diurèse au départ à 0 l. 500 ; l'injection I. V. de Polyurène amène un clocher à 2 l. 400 et une perte de poids de 800 gr.

Comparaison avec le Neptal : Trois injections de Neptal espacées de 2 jours n'apportaient que 1 l. 800 et une perte de poids de 200 gr. seulement.

OBSERVATION C. 2. — Mme Ca..., 57 ans.

Résumé de l'observation. — Rétrécissement mitral en poussée asystolique, à forme hépato-ascitique. Apparition en 1949 de vertiges, palpitations au début de l'année 1954. Apparition d'œdèmes, de palpitations d'effort. A l'examen, cœur en arythmie, avec signes de rétrécissement mitral. Œdème unilatéral des membres inférieurs, foie gros et non douloureux : insuffisance cardiaque hépato-ascitique. T.A. à 21 sans signes cliniques.

Traitement par le Polyurène : Quatre injections I.M. espacées de 4 jours.

Traitements associés : Pronestyl, Cédilanide, Théobromine, Chlorure d'ammonium 3 gr. par jour.

Résultats :

Sur la diurèse : chaque injection amène un clocher de 4 litres, alors que la diurèse à l'entrée était à 2 litres. L'effet du médicament se poursuit le lendemain de l'injection où la diurèse reste à 1 l. 500.

Le poids passe de 44 à 41 kilos.

Sur l'état clinique : abdomen moins tendu, foie un peu diminué de volume. Fonctionnellement la malade se trouve très améliorée. Le rythme cardiaque est meilleur.

OBSERVATION C. 3. — Mlle No...

« Défaillance cardiaque. Traitement diurétique efficace. »

Résumé de l'observation : Malade de 75 ans, présentant un rhumatisme chronique, avec défaillance cardiaque ; a fait plusieurs séjours en 1952, 53 et 54.

Depuis l'âge de 23 ans, présente de la dyspnée d'effort. Depuis quelques années troubles de la série hypertensive, et rhumatisme chronique, type Charcot. Découverte en 1953 d'un souffle d'I. A., à l'occasion du deuxième séjour, avec défaillance cardiaque ; œdème des membres inférieurs, T.A. à 26. En mars 1954, œdème important des membres inférieurs, dyspnée de décubitus, signes congestifs pulmonaires, gros cœur.

Traitement par le Polyurène : Cinq injections I. M. espacées de 4 jours.

Traitements associés : Digitale, Cédilanide, Vitamine C.

Résultats :

La diurèse est à 1 l. à l'entrée, chaque injection amène un clocher à 3 l.

La diurèse reste à 1 l. 5 entre les injections, après arrêt du traitement, la diurèse reste à 1 l. 5.

Le poids passe de 60 kilos à l'entrée, à 53 kilos 100 en fin de traitement.

Sur l'état général : légère amélioration.

Comparaison avec le Novurit : Douze injections de Novurit I.V. sont pratiquées en novembre 1953. La diurèse à l'entrée est à 1 litre, les injections de Novurit amènent des clochers à 2 l. (et seulement 1 l. 500 pour 4 d'entre elles).

OBSERVATION C. 4. — Mme Va...

« Défaillance cardiaque. Traitement diurétique efficace. »

Malade de 65 ans adressée à l'hôpital pour arythmie complète, sans dyspnée. T.A. à 15. Très léger œdème des membres inférieurs. A l'examen il s'agit d'une arythmie extrasystolique. Cœur de volume normal.

Traitement par le Polyurène : Deux injections espacées de 2 jours I. M.

Traitements associés : Camphre.

Résultats :

La diurèse passe de 1 l. à 2 litres.

Amélioration clinique : le cœur se remet en rythme régulier.

OBSERVATION C. 5. — M. Fe...

« Résumé de l'observation : Défaillance cardiaque. Traitement très efficace. Augmentation de la diurèse. Perte de poids importante. »

Malade de 40 ans ayant un R. M. décompensé depuis l'âge de 14 ans, avec dyspnée d'effort. Séjour dans le service du Dr TOURNIAIRE en février 1954, après un épisode syncopal subit et de courte durée. Depuis arthralgies erratiques et température. Il s'agit d'un Stoks Adams en relation avec épisode infectieux. Oligurie importante. Œdèmes des membres inférieurs. Foie volumineux.

Traitement par le Polyurène : Quatre injections I. V. à 4 jours d'intervalle.

Traitements associés : ACTH 50 mgr., Digitale, antipyrine, 3 gr. Théobromine, 2 grammes.

Résultats :

La diurèse est au départ à 1 litre.

La première injection amène un clocher à 1 l. 600.

La deuxième injection amène un clocher à 3 l.

La troisième injection amène un clocher à 2 l.

Les effets persistent les jours suivants après les deux dernières injections.

Le poids passe de 61 kilos 700 au départ à 56 kilos 150 après traitement.

Sur l'état clinique : Amélioration nette de l'état général : pas de dyspnée. Plus de signe d'insuffisance cardiaque. La température tombe à 36°1.

OBSERVATION C. 6. — M. Gue...

Résumé d'observation « Défaillance cardiaque : Traitement très efficace sur la diurèse. »

Malade de 60 ans, adressé dans le service du Dr TOURNIAIRE en mars 1954 pour aortite spécifique avec dyspnée. Depuis 1952, apparition d'un syndrome douloureux précordial d'effort. A l'entrée, œdème important des membres inférieurs et des lombes. Cyanose importante des lèvres et des extrémités. Dyspnée de décubitus. Foie volumineux.

Traitement par le Polyurène : Trois injections de Polyurène I. V. espacées de 4 jours chacune.

Traitements associés : Ouabaine, Théobromine, Inophylline.

Résultats :

Sur la diurèse : les deux premières injections amènent un clocher diurétique à 2 litres 750.

La dernière à 4 litres.

La diurèse au départ était à 500 cc. Les effets de l'injection sont durables le lendemain.

Le poids passe de 74 kilos à 65 kilos 100.

Sur l'état clinique : régression des œdèmes, amélioration nette.

Ionogramme en fin de traitement : Potassium : 6,3 milli équivalent (Meq.) Sodium : 133 Meq. Chlore plasmatique : 3,55 ; globulaire 2,05. G/P : 0,55. Donc ionogramme normal en fin de traitement : pas de baisse du potassium, incriminée par certains auteurs à la suite d'injections de diurétiques mercuriels.

OBSERVATION C. 7. — M. Hau...

« Défaillance cardiaque. Traitement diurétique d'efficacité moyenne. »

Malade de 62 ans, cœur mixte, vasculaire et pulmonaire. Signes de défaillance cardiaque : dyspnée, douleurs en barre épigastrique accompagnant la dyspnée, œdèmes des membres inférieurs. T. A. à 22-13. Signes de bronchite chronique évidents. Obésité importante.

Traitement par le Polyurène : Deux injections intramusculaires de Polyurène.

Traitements associés : Ouabaine, Digitale.

Résultats :

La diurèse est au départ 800 cc.

La première injection Polyurène n'a presque pas d'effet : 950 cc.

La deuxième injection amène un léger clocher diurétique à 1 200 cc. sans effet les jours suivants.

Sur l'état général : disparition de la dyspnée, résorption de l'œdème des membres inférieurs.

Comparaison avec le Novurit : Une injection I.M. de Novurit n'a pas plus d'effet que le Polyurène, elle amène un clocher discret de la courbe de diurèse à 1 litre.

OBSERVATION C. 8. — M. Pe...

Résumé de l'observation : « Défaillance cardiaque. Traitement diurétique peu efficace. » Malade de 58 ans : Cœur pulmonaire chronique ; traîne depuis longtemps une bronchite chronique, est très essoufflé. Blocage thoracique. Cyanose du visage et des extrémités. Cœur cliniquement normal. Gros foie. Signe de la palpation épigastrique du ventricule droit très net. Œdème modéré des membres inférieurs. Dilatation des branches de l'artère pulmonaire apparente en tomographie.

Traitement par le Polyurène : Trois injections I. M. de Polyurène à 8 jours d'intervalle.

Traitements associés : Ouabaine, saignées, Inophylline, Théobromine, 2 gr.

Résultats :

La diurèse est au départ à 600 cc. Le malade très indocile ne garde pas régulièrement ses urines qu'il est difficile de mesurer. On n'a pas l'impression que le Polyurène amène des clochers importants de la courbe de diurèse.

Le poids passe de 49 kilos à 48 kilos 250.

Sur l'état général : amélioration nette, régression des œdèmes. Diminution de la dyspnée.

Comparaison avec le Novurit : Le Novurit n'a pas non plus plus d'effets nets sur la courbe de diurèse ainsi qu'en témoignent deux injections.

Etat rénal : pas d'albumine, pas de sédiment urinaire avant et après le traitement.

OBSERVATION C. 9. — Mme Se...

« Défaillance cardiaque. Traitement diurétique inefficace. »

Malade de 94 ans, amenée pour hématurie à l'hôpital. Hypertendue à 17, oligurie, cœur vasculaire sénile.

Traitement par le Polyurène : Deux injections à deux jours d'intervalle.

Traitements associés : Digitale, Théobromine.

Résultats :

Sur la courbe de diurèse : diurèse moyenne avant le Polyurène à 500 cc.

La première injection de Polyurène I. M. est sans effet, la deuxième, sous-cutanée également, on arrête le traitement.

L'étiologie de l'hématurie n'a pas été précisée, il s'agit probablement de reins fonctionnellement en mauvais état expliquant l'absence d'effets des diurétiques mercuriels.

OBSERVATION C. 10. — M. Fa...

« Défaillance cardiaque, traitement très efficace sur la diurèse et sur le poids. »

Malade de 65 ans, adressé à l'hôpital pour asystolie, dyspnée permanente,

cœur en arythmie complète. T. A. 15/10. Anasarque, mauvais état général. Congestion des bases, oligurie à 0 l. 500.

Traitement par le Polyurène : Deux injections I. M. à 3 jours d'intervalle.

Traitements associés : Digitale, Inophylline.

Résultats :

Avant le Polyurène, le traitement digitalique et Inophyllique fait passer la diurèse à 1 litre et le poids passe de 60 kilos 500 à 59 kilos 500 ; persistance des œdèmes.

Le premier Polyurène I.M. amène 3 litres avec effets décroissants pendant 3 jours.

Le deuxième Polyurène 4 jours après : 1 litre 300.

Le poids passe de 59 kilos à 47 kilos.

Sur l'état général : les œdèmes ont fondu. L'état général est amélioré.

Le cœur plus régulier. Le malade, forain, à sa sortie de l'hôpital fait dans la soirée 20 km. à pied.

Etat rénal : Avant traitement : cyto bacté rio chimie urinaire normale.

2°) Après traitement : cyto bacté rio normale, 3 cg d'albumine, urée à 0,45.

OBSERVATION C. 11. — Mlle Ne...

« Défaillance cardiaque et diabète. Traitement diurétique très efficace. »

Résumé de l'observation : Malade de 64 ans adressée dans le service pour diabète avec Polydypsie intense. Glycémie à 2 gr. 80, présence d'acétone dans les urines, gros œdèmes des membres inférieurs remontant jusqu'aux cuisses et à l'abdomen. T. A. à 23/13. Tableau de défaillance ventriculaire gauche avec galop, dyspnée.

Traitement par le Polyurène : Cinq injections I. M. espacées de 3 jours chacune.

Traitements associés : Insuline 20 unités. Ouabaine, Camphre, Digitale.

Résultats :

La diurèse moyenne est à 2 l. 500 passant à 3 l. le jour du Polyurène.

Le poids passe de 90 kilos à 81 kilos 600.

Amélioration considérable de l'état général. Les œdèmes ont fondu, le rythme cardiaque s'est régularisé, la dyspnée a disparu.

Intérêt donc surtout de la courbe de poids de cette malade, plus que de sa courbe diurèse, et surtout de la disparition des œdèmes.

OBSERVATION C. 12. — M. Pi...

« Défaillance cardiaque, nette efficacité du Polyurène. »

Résumé de l'observation : Malade de 63 ans, en état de défaillance cardiaque, essoufflement au moindre effort. Cœur en tachyarythmie. De plus, tuberculose pulmonaire ancienne. A l'examen, volumineux œdèmes des membres inférieurs. Hépatomégalie. Congestion des bases pulmonaires.

Traitement par le Polyurène : Une seule injection I. M.

Traitements associés : Lanactotide C.

Résultats :

La diurèse passe de 1 l. à 3 litres et persiste.

OBSERVATIONS C. 13. — M. Bo...

« Défaillance cardiaque, favorablement influencée par la thérapeutique diurétique. »

Résumé de l'observation : Malade de 76 ans en défaillance cardiaque. Dyspnée de décubitus, à l'examen : cœur en arythmie complète. T.A. à 14/8. Gros foie. Léger œdème des membres inférieurs, infarctus ancien du myocarde révélé par l'E.C.G. Infarctus pulmonaire récent.

Traitement par le Polyurène : Six injections I.M. de Polyurène : un jour une injection de Polyurène, le lendemain un Neptal et ainsi de suite.

Traitements associés : Digitale, Gardénal, anticoagulants, Chloromycétine.

Résultats :

La première injection de Neptal amène une diurèse à 2 l. 500, alors qu'elle était à moins de 500 cc. au départ. Dans la suite, la courbe de diurèse montre une ascension à 1 l. 400, le jour du Polyurène, avec descente à un chiffre toujours inférieur le jour du Neptal (compris entre 600 et 1.000 cc.) sauf pour un clocher à 1 l. 500 pour un Neptal qui donne donc une diurèse plus importante que les deux Polyurène entre lequel il est intercalé. La courbe se stabilise à 2 l. après l'arrêt des diurétiques.

Sur le poids : aucun effet.

Disparition des œdèmes. Amélioration de l'état général.

OBSERVATION C. 14. — M. Ge...

Résumé d'observation : « Défaillance cardiaque peu influencée par le traitement. ».

Malade de 72 ans, en défaillance cardiaque. Dyspnée intense survenant en crises, cyanoses des lèvres et des extrémités, hypertension à 17/9, signes d'I.V.G. à l'E. C. G.

Traitement par le Polyurène : 6 ampoules I. V. une par jour.

Traitements associés : Digitale, puis Lanatoside C., Théobromine.

Résultats :

La diurèse est à 1 litre 500 en début de traitement. La première injection amène une flèche à 4 l. 500 ; la deuxième à 3 litres, les autres injections n'ont pas d'effets.

Sur le poids : aucun effet.

Sur l'état général : amélioration de la dyspnée.

OBSERVATION C. 15. — M. Dro...

« Défaillance cardiaque ayant remarquablement régressé par le traitement. »

Résumé de l'observation :

Malade de 49 ans en défaillance cardiaque, dyspnée importante, cyanose,

gros œdèmes des membres inférieurs, tension bonne, bruit de galop à l'auscultation, tachycardie à 110.

Traitement par le Polyurène : Deux ampoules I.M. à l'entrée, puis une ampoule par jour les jours suivants.

Traitements associés : Digitale, Inophylline, Gardénal.

Résultats :

La diurèse est au départ à 500 cc. La première injection de deux ampoules amène une flèche diurétique à 4 l. 500. Les jours suivants la diurèse retombe à moins de 1 litre malgré les trois Polyurène suivants, et 3 Neptal.

Sur l'état général : Régression spectaculaire de l'asystolie, les œdèmes s'arrachent.

OBSERVATION C. 16. — Mme Rou...

« Défaillance cardiaque. Nette efficacité diurétique du Polyurène. »

Résumé de l'observation : Malade de 75 ans présentant cardiopathie arythmique décompensée. Adressée dans le service pour dyspnée constante, a présenté des crises d'O.A.P. A l'examen cœur en tachyarythmie à 130. — T. A. à 18 pour les plus fortes pulsations. Pas d'œdème des membres inférieurs. Surcharge ventriculaire gauche à l'Electrocardiogramme.

Traitement par le Polyurène : Trois injections de Polyurène espacées de 4 jours chacune.

Traitements associés : Digitale, Théobromine, Inophylline.

Résultats :

La diurèse est au départ à 250 cc., les trois injections de Polyurène ont un effet semblable, faisant chaque fois monter la diurèse à 1 l. 500, la voie I.M. et sous-cutanée est employée avec le même résultat.

Le poids tombe de 46 kilos 100 à 44 kilos 350.

Sur l'état général : nette amélioration.

Disparition de la dyspnée permanente. La diurèse se maintient à 500 cc.

Comparaison avec la Mercaptomerine : même effet que le Polyurène.

Etat rénal : Avant traitement, pas de sédiment urinaire, Urée à 0,48. Pas d'albumine. — Après traitement : pas d'albumine.

OBSERVATION C. 17. — Mme Gui...

« Défaillance cardiaque. Efficacité nette de la thérapeutique diurétique. »

Résumé de l'observation : Malade de 57 ans, présentant un rétrécissement mitral décompensé avec crises de dyspnée asthmatiforme. Adressée à l'hôpital pour un ictère d'origine indéterminée. A l'examen T. A. à 15. Œdèmes des membres inférieurs et du tronc, région vésiculaire douloureuse.

Traitement par le Polyurène : Quatre injections de Polyurène à 4 jours d'intervalle chacune.

Traitements associés : Chlorure d'ammonium : 3 gr. par jour. Lanatoside C., Héparine I.V.

Résultats :

La diurèse est au départ à 400 cc., quatre injections I.M. de Polyurène déclanchent des clochers diurétiques oscillant entre 2 l. et 2 l. 500, une injection sous-cutanée de Polyurène se montre moins efficace.

Le poids passe de 64 kilos à 59 kilos.

Sur l'état général : amélioration du rythme cardiaque.

Comparaison avec les autres diurétiques : Une injection de Novurit I.M. amène une diurèse moins abondante (1 l. 800) que le Polyurène, une injection sous-cutanée de Mercaptomerine est inefficace.

Etat rénal : 1) Avant le traitement : Urée à 0,36, présence d'albumine, sédiment urinaire avec nombreux polynucléaires alternés et cellules épithéliales.

2) *Après traitement* : albumine à 0,80.

Sédiment avec : rares hématies et cylindres granuleux.

OBSERVATION C. 18. — M. Gaur...

« Défaillance cardiaque. Aucune efficacité de la thérapeutique diurétique. »

Résumé de l'observation : Malade de 60 ans, en état d'insuffisance cardiaque. Il s'agit d'une insuffisance aortique décompensée ; présente un fébricule évoquant un thrombose. Œdème important des membres inférieurs, dyspnée. Signes importants d'I. V. G. à l'électrocardiogramme, arythmie complète.

Traitement par le Polyurène : Une injection I.M., puis deux injections I.V. à huit jours d'intervalle chacune.

Traitements associés : Chlorure d'ammonium 3 gr. par jour, Ouabaine, Digitale, Héparine.

Résultats :

La diurèse est au début du traitement à 500 cc. Les injections amènent une légère augmentation de la diurèse à 750 cc.

Sur l'état général : aucune amélioration, persistance des œdèmes et de la dyspnée.

Comparaison avec d'autres diurétiques : Une injection I.M. de Novurit a aussi peu d'effet que le Polyurène. Même constatation pour la Mercaptomerine s.-c.

Etat rénal : 1) Avant traitement : Urée à 0,34, 2 gr. 90 d'albumine dans les urines. Sédiment urinaire, rares hématies.

2) *Après traitement* : 2,70 d'albumine. Sédiment : assez nombreux polynucléaires altérés, assez nombreuses hématies, rares cylindres granuleux, très nombreux colibacilles.

OBSERVATION C. 19. — M. Col...

« Défaillance cardiaque. Amélioration spectaculaire. »

Résumé de l'observation : Malade de 60 ans entrant dans un état d'insuffisance cardiaque grave. Cyanose importante. Dyspnée intense. Important œdème des membres inférieurs. Cœur en arythmie complète à 80. A l'électrocardiogramme, grosse surcharge ventriculaire droite.

Traitement par le Polyurène : Neuf injections de Polyurène, une tous les quatre jours.

Traitements associés : Ouabaine, Inophylline, Digitale, Théobromine, Chlorure d'ammonium.

RESULTATS :

La diurèse est à l'entrée à 450 cc. Les injections de Polyurène la font monter entre 1 l. 500 et 2 l. 500 avec diurèse se maintenant à 1 l. 300 entre les injections, et restant à ce chiffre même après cessation du traitement. La voie d'introduction ne modifie pas l'effet. Le chlorure d'ammonium ne renforce pas l'effet diurétique du Polyurène.

Le poids passe de 56 kilos 300 à 50 kilos.

Sur l'état général : Amélioration spectaculaire, les œdèmes fondent, la dyspnée disparaît presque complètement, le cœur se régularise, son taux est moins rapide.

Comparaison avec les autres diurétiques mercuriels : Deux injections I.M. de Neptal produisent des clochers diurétiques moins élevés que ceux du Polyurène : 1 l. 400 et 1 l. 200.

Etat rénal : Présence importante d'albumine dans les urines à l'entrée, mais pas de sédiment urinaire. En fin de traitement, il n'y a plus d'albumine dans les urines.

VI. — ESSAIS DANS L'ANÉMIE DE BIERMER (S)

OBSERVATION S. 1. — Mme Go...

Anémie de Biermer : Très améliorée par une injection unique de Polyurène.

Résumé de l'observation : Malade de 62 ans, atteinte d'anémie de Biermer, malade hypertendue et présentant des algies thoraciques d'effort et langue décapillée, souffle anémique à l'auscultation. Pâleur cireuse. Volumineux œdèmes des membres inférieurs. Numération : G. R. à 2.300.000 mégalo blastose.

Traitement par le Polyurène : Une injection I. V.

Traitements associés : Digitale, carena, perfusion de sang, vitamine B. 12.

Résultats :

La diurèse passe de 1 litre à 4 litres le premier jour, puis à 2 l. 5 le second jour.

Le poids passe de 75 kilos à 68 kilos 600.

Sur l'état général : disparition des œdèmes. Amélioration.

VII. — ESSAIS CHEZ DES SUJETS NORMAUX (N)

OBSERVATION N. 1. — M. Le...

« *Sujet normal dont la diurèse augmente de façon importante après injections de Polyurène.* »

Malade de 28 ans hospitalisé pour épидидymite tuberculeuse. Par ailleurs, état rénal excellent.

On fait trois injections de diurétiques mercuriels pour apprécier leur action

chez un sujet ayant un fonctionnement rénal normal. La diurèse au départ est à 2 l.

1 Polyurène I.M. amène une *diurèse* à 4 l. 500 le premier jour et 3 litres 500 le deuxième jour.

1 Novurit I. M. 4 jours après amène une diurèse à 2 litres 500 seulement.

1 Neptal I. M. se montre aussi peu efficace.

OBSERVATION N. 2. — M. Deh...

« *Sujet normal. — Important effet diurétique du Polyurène.* »

Malade de 22 ans présentant une uréthrite chronique gonococcique. Fonctionnement rénal normal, diurèse à 1 litre 500. Au cours de son séjour dans le service on lui fait quinze injections de Polyurène, une injection tous les quatre jours. Chaque injection amène un clocher à 3 litres environ avec effet se continuant le lendemain, la diurèse restant à 2 litres 500 ce jour-là. L'administration de chlorure d'ammonium (3 gr. par jour) n'a pas augmenté le pouvoir diurétique du médicament.

OBSERVATION N. 3. — M. Geu...

« *Sujet normal. Net effet diurétique du Polyurène.* »

Malade de 60 ans, hospitalisé pour cystite banale. Fonctionnement rénal normal. Diurèse à 1 litre. Deux injections I. M. de Polyurène sont pratiquées à 4 jours d'intervalle. La diurèse monte à 1 litre 500 après la première injection et reste à ce chiffre jusqu'à la deuxième injection, qui la fait ascensionner à 2 litres. Elle ne redescend à 1 litre que trois jours après cette deuxième injection.

INTERPRÉTATION DES OBSERVATIONS ET RÉSULTATS

Les observations précédentes, jointes aux travaux de la Commission des essais de médicaments, permettent d'étudier l'action clinique du Polyurène. Cette action ne peut se considérer isolément, il faut tenir compte, en effet, des traitements associés au Polyurène et du stade d'évolution des affections qui ont motivé son emploi : insuffisance cardiaque, affection hépatique ou rénale.

Rappelons que nous rapportons ici : 78 observations qui se répartissent en :

45 affections hépatiques, essentiellement des cirrhoses :

19 Cardiopathies

6 Obésités

2 Néoplasmes

2 Néphroses

3 sujets considérés comme exempts de toute altération rénale, hépatique ou cardiaque.

1 maladie de Biermer.

75 de ces malades présentaient une oligurie marquée et des œdèmes qui justifiaient le traitement par les diurétiques mercuriels, 3 autres malades, ne présentant pas d'affection viscérale importante ont été traités au Polyurène pour étudier son action chez des sujets normaux. Ces 75 malades totalisent 800 injections de Polyurène. Nous adjoindrons à nos observations personnelles les conclusions que nous a aimablement confiées la Commission des Essais de Médicaments. Cette Commission a étudié l'action du Polyurène sur 55 malades. Cette série comprenait 52 hommes et 3 femmes, en insuffisance cardiaque, traités dans un service hospitalier parisien. On dénombrait parmi eux :

19 cardiopathies rhumastismales

2 aortites syphilitiques

20 cardiopathies artérielles

7 Coronarites

9 cœurs pulmonaires chroniques

2 péricardites constrictives

3 insuffisances cardiaques d'origine indéterminée.

Cet apport de 55 cardiaques complète la série que nous présentons, et qui comprend surtout des cirrhotiques (45).

Ces 133 malades ont été mis au Polyurène en solution à 15 % injectée par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, suivant le cas. Faisons exception pour deux malades qui ont été traités au Polyurène sous forme de comprimés avec des résultats peu intéressants. Cette forme orale du produit est en effet peu stable, se décomposant et s'altérant rapidement, aussi nous n'en tiendrons pas compte dans cette étude.

Nous considérerons l'action du Polyurène, successivement sur :

- la diurèse
- le poids
- l'état clinique et les œdèmes
- la coagulation, le rythme cardiaque.

I. — Action sur la diurèse.

C'est la plus importante.

L'étude des courbes de diurèse nous a permis de tirer des conclusions précises sur cette action diurétique.

Les résultats sont considérés comme :

Bons : dans les cas où sous l'influence du Polyurène la diurèse atteint ou dépasse 2.000 cc.

Moyens : dans les cas où l'injection de Polyurène fut suivie d'une élévation de la diurèse d'au moins 500 cc., sans que la diurèse de 24 heures atteigne 2.000 cc.

Médiocres ou nuls : tous les cas où l'élévation de la diurèse n'atteignait pas 500 cc.

Ceci donne :

Résultats bons : a) Dans la série d'observations que nous avons personnellement recueillies :

32 bons cas, soit 40 % : N^{os} C₁, C₂, C₃, C₆, C₁₂, C₁₉,
03 et 06.

H₁ — H₆ — H₇ — H₁₁ — H₁₂ — H₁₃ — H₁₄ — H₁₇

— H₂₀ — H₂₄ — H₂₇ — H₂₉ — H₃₀ — H₃₁ — H₃₃ — H₃₄ —
H₃₇ — H₄₁ — H₄₃ — H₄₅.

K₁, K₂.

S₁.

N₁.

b) Les chiffres de la Commission des Essais de Médicaments sont de 29 bons cas, soit 50 %.

Résultats moyens : a) Dans notre série d'observations, 35 cas moyens, soit 45 % : C₄ — C₅ — C₁₁ — C₁₃ — C₁₅ — C₁₆ — C₁₇ — C₁₀.

O₁ — O₂ — O₄ — O₅.

H₃ — H₄ — H₅ — H₈ — H₉ — H₁₅ — H₁₆ — H₁₉ — H₂₂ — H₂₃ — H₂₁ — H₂₅ — H₂₆ — H₂₈ — H₃₂ — H₃₅ — H₃₆ — H₃₈ — H₄₂.

N₂, N₃.

R₁, R₂.

b) Dans la série d'observations de la Commission des Essais de Médicaments : 14 cas, soit 25 %.

Résultats médiocres : a) Dans notre série d'observations 11 cas, soit 14 % :

C₇ — C₈ — C₉ — C₁₄ — C₁₈.

H₂ — H₁₀ — H₁₈ — H₃₉ — H₄₀ — H₄₄.

b) Dans la série de la Commission des Essais de Médicaments : 12 cas, soit 20 %.

Nous préciserons en outre que l'effet diurétique du médicament est marqué surtout dans les 24 heures qui suivait l'injection, soit le premier jour ; dès le 2^e jour en général, la diurèse a presque retrouvé son chiffre habituel ; le troisième jour la courbe a rejoint la diurèse moyenne.

Cependant dans plusieurs observations le chiffre de diurèse est resté élevé très nettement pendant quelques jours après l'injection : c'est ce qu'on remarque dans 20 observations :

Les N^{os} C₂ — C₃ — C₅ — C₁₀ — C₁₂ — C₁₉,

H₁ — H₇ — H₁₂ — H₁₃ — H₁₄ — H₁₇ — H₂₂ — H₂₃ — H₂₉ — H₃₃,

K₂,

S₁, R₂ et N₂.

De plus, dans la majorité des cas, la diurèse reste à 1 chiffre supérieur au chiffre initial après arrêt du Polyurène.

Si l'on veut résumer on peut schématiser la courbe de diurèse d'un malade traité au Polyurène par une courbe s'élevant progressivement, et scandée par des flèches de plus ou moins courte durée (de 1 à 3 jours) qui la jalonnent régulièrement.

II. — Action sur le poids

Si les chiffres de diurèse donnent des renseignements qui permettent de juger facilement de l'efficacité de la thérapeutique mercurielle, ils ne sont cependant pas très fidèles : la voie urinaire n'est pas la seule voie d'élimination liquidienne. Un malade peu docile ne conserve pas la totalité de ses urines et fausse involontairement les chiffres marqués ; au contraire, les chiffres de poids témoignent plus justement de la perte liquidienne totale que subit l'organisme : ces chiffres de pesée hebdomadaire sont également forcément plus exacts, car on ne peut se tromper sur le chiffre indiqué par une balance.

Cependant, pour certains gros malades, difficiles à mobiliser, on ne pourra avoir de chiffre de pesée.

Nous avons remarqué dans nos observations :

a) *Une baisse de poids importante* dans 29 cas : atteignant la moyenne de 1 kilo perdu par injection (soit dans 50 % des cas).

C₂ — C₃ — C₅ — C₆ — C₁₀ — C₁₂ — C₁₇.

H₁ — H₈ — H₁₀ — H₁₁ — H₁₄ — H₁₅ — H₁₆ — H₁₇ —
H₁₉ — H₂₆ — H₂₇ — H₂₉ — H₃₀ — H₃₁ — H₃₄ — H₃₆ —
H₄₁ — H₄₂ — H₄₄.

03 — 06 — S₁.

b) *Une baisse légère, mais nette*, dans 16 cas : soit 30 %.

C₁ — C₁₆ — C₁₉.

H₄ — H₁₆ — H₁₂ — H₂₅ — H₃₃ — H₃₅ — H₃₇ — H₃₈ —
— H₄₃ — H₄₅.

01 — 05 — R₁.

c) Enfin, *aucun changement* dans 12 cas, soit 20 % :

C₈ — C₁₃ — C₁₄.

H₂ — H₃ — H₇ — H₁₃ — H₁₈ — H₃₉ — H₄₀.

02 — 52.

Dans la série d'observations parisiennes on relève :

— une baisse nette du poids dans 24 cas, soit 70 % ;

— aucun changement dans 12 cas, soit 30 %.

En comparant ces derniers résultats à ceux du chapitre précédant, on s'aperçoit que la proportion de bons cas est la même : la moitié, tant au point de vue de l'augmentation de la diurèse que de celui de la perte de poids.

III. — La régression des œdèmes

Enfin, la régression des œdèmes et des épanchements et l'amélioration de l'état clinique constituent un troisième critère de valeur dont nous tiendrons largement compte.

Les bilans faits avant et après le traitement par le Polyurène font apparaître un nombre assez grand d'amélioration nette de l'état général.

On retrouve en effet une amélioration franche :

Dans 40 cas de nos observations personnelles, soit 50 %.

C₂ — C₄ — C₅ — C₆ — C₇ — C₈ — C₁₀ — C₁₁ — C₁₂
— C₁₃ — C₁₅ — C₁₆ — C₁₇ — C₁₉.

H₁ — H₆ — H₁₀ — H₁₃ — H₁₄ — H₁₅ — H₁₉ — H₂₂
— H₂₆ — H₂₈ — H₂₉ — H₃₀ — H₃₁ — H₃₂ — H₃₄ — H₃₇ —
H₄₂ — H₄₃ — H₄₅.

O₁ — O₂ — O₃ — O₆.

R₁ — S₁.

Dans 21 cas des observations parisiennes, soit 40 % environ.

— *Une amélioration moyenne est constatée* dans 12 cas de nos observations, soit 16 % :

C₃ — C₁₄.

H₄ — H₅ — H₇ — H₈ — H₁₁ — H₁₇ — H₂₅ — H₃₃ — H₃₆.

R₂.

Et dans six cas des observations parisiennes, soit 6 % seulement.

— *Enfin, pas d'amélioration clinique* dans 15 cas de nos observations, soit 20 %.

C₉ — C₁₈.

H₂ — H₃ — H₉ — H₁₂ — H₁₆ — H₁₈ — H₂₅ — H₃₉
— H₄₀ — H₄₁ — H₄₄ — K₁.

Et dans 24 observations parisiennes, soit près de 50 %.

Dans le domaine de l'amélioration clinique, nos résultats sont dans l'ensemble meilleurs que ceux obtenus par la Commission des Essais de Médicaments — cela peut être rattaché au fait que les essais parisiens ont été effectués dans la moitié des cas avec des ampoules de 1 cc. seulement de la solution à 15 % de Polyurène, alors que nous avons employé des ampoules de 2 cc. Si nous comparons l'ensemble de ces résultats portant sur 133 observations, il reste que :

Le Polyurène a provoqué une augmentation de la diurèse chez 73 de nos malades cardiaques et 86 % des hépatiques que nous avons traités. Il a amené une baisse de poids nette chez 50 de nos cardiaques et 64 % de nos malades hépatiques. Enfin, il a amélioré l'état clinique chez 84 % de nos cardiaques et 62 % de nos hépatiques.

IV. — Action sur la crase sanguine

On a parfois voulu incriminer les diurétiques mercuriels, dans les thromboses veineuses constatées chez certains cardiaques.

En réalité, on peut constater une hypercoagulité transitoire ou durable chez des malades en insuffisance cardiaque immobilisés au lit, mis au régime sans sel, et recevant des digitaliques et des diurétiques mercuriels, mais il n'y a pas là, disent MM. P. Cohen, S. Ithier et R. Froment (Archives des Maladies du cœur et des vaisseaux, mai 1953), de quoi freiner habituellement l'emploi des diurétiques ; l'emploi de ceux-ci, même à doses répétées, ne suffit pas à augmenter substantiellement le danger de thrombose vasculaire.

Nous avons personnellement dosé la prothrombine chez nos malades hépatiques avant et après traitement au Polyurène. Nous n'avons jamais constaté d'hypercoagulabilité notable.

La plupart du temps, la prothrombine reste à peu près inchangée (observations H₃₈, H₄₀ et H₄₅).

Parfois elle est légèrement augmentée en valeur absolue, mais reste inférieure à 100 % (observations H₃₆ et H₃₇ et 43).

Enfin, quelquefois elle est diminuée (observations H₄₁). Nous n'avons jamais trouvé de prothrombine augmentée à plus de 100 %.

De son côté, la Commission des Essais de Médicaments a recherché les modifications de la crase sanguine chez les cardiaques en traitement au Polyurène : sur 18 malades ainsi contrôlés les résultats sont les suivants :

— Aucune modification dans 18 cas.

— Dans 5 cas, en fin de traitement on a constaté un net état d'hypercoagulabilité sanguine. Dans un cas même, chez un malade traité au Thromexane, on a pu suspendre la thérapeutique anticoagulante après la 8^e injection de Polyurène, l'hypocoagulabilité se maintenant nettement.

Dans un seul cas l'état d'hypercoagulabilité s'est accru, et on a dû augmenter les doses de Thromexane que recevait primitivement le malade avant le traitement par le Polyurène. Pour ces 18 malades, la crase sanguine a été contrôlée par le test de tolérance à l'Héparine.

Signalons encore qu'aucun des 133 malades sur lesquels porte cette étude, n'a présenté de thrombose au cours du traitement par le Polyurène. Nous pouvons donc conclure, en admettant que le Polyurène ne modifie pas de façon générale la crase sanguine, et qu'on peut même soumettre à cette thérapeutique des malades chez qui des accidents de thrombose sont à redouter.

V. — Action sur le rythme cardiaque

On a reproché également aux thérapeutiques diurétiques de provoquer des hypopotasémies responsables de troubles du rythme cardiaque. Cette hypopotasémie serait provoquée par l'accroissement de la diurèse ; l'urine éliminée en grande quantité, entraînant les ions potassium à travers le filtre rénal.

Nous avons contrôlé fréquemment le rythme de nos malades en insuffisance cardiaque et nous n'avons jamais remarqué d'altérations rythmiques autres que celles que présentaient les malades au début de traitement. Bien au contraire même, les tracés électrocardiographiques successifs montrent en général une régularisation du rythme avec ralentissement cardiaque et disparition ou diminution des extrasystoles, sous l'effet conjugué des tonicardiaques et du Polyurène.

C'est ce que nous avons constaté dans les observations C₂, C₄, C₁₀, C₁₁, C₁₇, C₁₉, qui montrent chaque fois une amélioration rythmique démonstrative. Chez trois de ces malades même l'arythmie complète primitive s'est réduite complètement avec retour au rythme en fin de traitement.

Chez deux malades nous avons pu obtenir des ionogrammes sanguins avant et après traitements (C₆ et R₁).

Dans l'observation C6, l'ionogramme en fin de traitement montre que le chiffre du potassium est de 6 mili, 3 équivalents (alors que la normale se situe entre 4 et 5 mili équivalents).

Dans l'observation R1, le Potassium était à 3 mili, 55 équivalents avant traitement, 3 mili, 70 équ. après traitement. Ce dosage (que nous regrettons cependant de n'avoir pu faire plus fréquemment) joint aux constatations cliniques, permet donc d'affirmer que le Polyurène ne présente pas d'action néfaste sur le rythme cardiaque. Nos constatations coïncident d'ailleurs parfaitement à celles de la Commission d'Etudes des Médicaments qui, sur ses 55 cardiaques a constaté le plus souvent une amélioration notable du rythme cardiaque. Comme nous, elle n'a jamais remarqué d'accidents rythmiques sous l'influence de la thérapeutique.

COMPARAISON AVEC LES AUTRES DIURÉTIQUES MERCURIELS

Dans la plupart de nos observations, nous avons essayé, outre le Polyurène, Neptal et Novurit et Mercaptomérine. La comparaison est dans l'ensemble difficile, car l'efficacité des diurétiques mercuriels est pour une part fonction de leur emploi. Elle est moindre lorsqu'après une certaine durée d'hospitalisation la rétention hydrique a diminué.

Notre comparaison n'a pu porter que sur les chiffres de diurèse. En effet, quelques injections de Neptal et de Novurit entremêlées au Polyurène ne permettent pas de juger de l'efficacité clinique de ces diurétiques par rapport à celle du Polyurène.

a) *Éléments de comparaison avec le Novurit :*

— Nous avons pratiqué les injections de Novurit chez 29 de nos malades.

L'effet diurétique du Novurit s'est montré moins important que celui du Polyurène dans 17 observations :

H₃ — H₁₃ — H₁₇ — H₂₂ — H₂₅ — H₂₆ — H₃₀ — H₃₁ — H₃₆ — H₃₇ — H₄₀ et H₄₅.

C₃ — C₁₂ et C₁₇.

K₁ et N₁.

L'effet diurétique du Novurit s'est montré égal à celui du Polyurène dans 11 cas seulement :

H₉ — H₁₁ — H₁₆ — H₁₉ — H₂₄ — H₄₁ — H₄₂ — H₄₄.

C₇ — C₈ — C₁₈.

Il s'est montré supérieur à celui du Polyurène dans un seul cas : K₂.

Dans l'ensemble de nos observations, le Polyurène s'est donc montré plus efficace que le Novurit pour élever la courbe de diurèse, et en dehors d'un seul cas (K₂), le Novurit n'a jamais eu d'effet supérieur à celui du Polyurène. Cette action diurétique plus importante du Polyurène par rapport au Novurit, serait à rattacher au mode intime de liaison molécule à molécule entre inophylline et mercure.

Signalons encore que la Commission d'Essais de Médicaments a établi cette comparaison dans dix cas seulement, et qu'elle a conclu qu'à dose égale Novurit et Polyurène semblaient avoir la même efficacité sur la diurèse.

b) *Eléments de comparaison avec le Neptal :*

12 de nos malades ont reçu des injections de Neptal.

Pour 10 d'entre eux, le Polyurène a montré un effet diurétique plus important que le Neptal :

H8 — H11 — H36 — H43 — H45.

C1 — C19 — 02 — N1 — et K2.

Pour les deux autres, Neptal et Polyurène ont eu même effet sur la diurèse :

H37 et H41.

Aucune injection de Neptal n'a eu d'effet diurétique plus important que celui du Polyurène.

Il semble que les effets moindres du Neptal par rapport au Polyurène et au Novurit proviennent de ce que le Neptal ne comporte pas d'inophylline, produit ayant un pouvoir diurétique très net par lui-même.

c) *Eléments de comparaison avec la Mercaptomérine :*

Cette dernière médication diurétique, que nous avons essayée chez 10 de nos malades, s'est révélée en moyenne comme ayant le même effet diurétique que le Polyurène.

Dans 7 cas, en effet, Mercaptomérine et Polyurène provoquent les mêmes flèches de la courbe de diurèse.

H37 — H39 — H40 — H41.

C14 — C18 — R2.

Dans deux cas seulement, la Mercaptomérine s'est montrée moins efficace que le Polyurène : H36 et C17.

Dans un seul cas, la Mercaptomérine a amené une augmentation de la diurèse supérieure à celle provoquée par le Polyurène : H38.

INCIDENTS ET ACCIDENTS

Aucun des 78 malades dont nous rapportons l'observation n'a présenté d'accident important susceptible de faire arrêter la thérapeutique au Polyurène.

Cependant la Commission d'Etudes des Médicaments rapporte deux observations de malades ayant fait un accident grave contemporain du traitement au Polyurène : il s'agit de deux cardiaques qui ont fait une embolie pulmonaire en cours de traitement. Il ne semble pas qu'on puisse imputer au Polyurène cet accident, relativement rare, mais classique chez un malade en défaillance cardiaque traité aux tonicardiaques.

Trois de nos malades (C19, C18 et R1) ont présenté chacun un petit état de choc, une heure environ après une injection I.M. de Polyurène, avec température à 39, frissons, sueurs. Cet épisode ne s'est pas renouvelé, mais on a remplacé chaque fois la voie intramusculaire par la voie intraveineuse.

De plus, comme nous l'indiquerons plus loin, les injections intramusculaires et sous-cutanées se sont montrées parfois douloureuses pendant une demi-journée. Cette douleur modérée n'apparaissait pas lorsque le Polyurène était injecté en même temps que quelques cc. de Novocaïne. La Commission d'Etudes des Médicaments a fait d'ailleurs les mêmes remarques au sujet des injections I.M. de Polyurène.

Quant aux injections intraveineuses, elles sont en général parfaitement tolérées, ne donnant lieu à aucun incident local, ni aucune réaction générale.

CONTROLE DE L'ÉTAT RÉNAL

L'existence d'une élévation notable de l'urée sanguine (1 gr. 21 dans une de nos observations, et de 1 gr. dans une observation du Centre d'Essais des Médicaments) et d'une forte albuminurie, n'a pas été considérée comme devant représenter une contre-indication à l'emploi du Polyurène. Dans ces deux cas, l'urée est descendue respectivement à 0,56 et à 0,35 en fin de traitement, et l'albuminurie à concomitamment baissé de façon très notable. Cependant, il semble qu'en dehors de cas bien particuliers, il ne faille pas pratiquer d'injections de Polyurène chez un malade qui présente des signes urinaires et humoraux de néphrite aiguë ou même de néphrite chronique évolutive ou non. Nous nous en sommes personnellement abstenus en dehors de l'observation précitée. Ceci est d'ailleurs une règle habituelle en fait de thérapeutique mercurielle. Il n'en reste pas moins que chez des malades qui présentent une albuminurie notable ou une azotémie relativement élevée (sans toutefois dépasser 1 gr.) le traitement au Polyurène nous a permis d'observer à plusieurs reprises le retour à la normale de l'azotémie, et la diminution ou même la disparition de l'albuminurie.

Dans 27 observations, il nous a été possible de relever avant et après traitement, le dosage de l'albuminurie, de l'azotémie et le relevé des examens cytbactériologiques des urines.

Nous avons constaté une amélioration très nette de l'état rénal dans 7 cas :

H26, H42, H43
03, R1, R2, C19.

— Une stabilisation de cet état rénal dans 18 cas :

H9 — H11 — H17 — H25 — H31 — H33 — H36 — H37
— H38 — H39 — H40 — H41 — H45.
C8 — C10 — C16 — C17 — C18.

— Une seule fois, chez un malade présentant une cirrhose éthylique d'évolution grave, le chiffre d'urée est monté de 0,20 à

0,50. Le traitement n'a d'ailleurs amené aucune amélioration clinique.

Il est certainement prudent de demander le chiffre de l'azotémie sanguine, et un examen cytologique des urines avant d'entreprendre un traitement par le Polyurène. On sera guidé par les résultats de ces examens pour savoir si l'on pourra administrer les médicaments de façon prolongée.

POSOLOGIE - MODE D'EMPLOI - INDICATIONS

I. — POSOLOGIE.

Les malades des 78 observations ci-jointes ont été traités pour la plupart au rythme de deux injections de Polyurène, par semaine. C'est, en effet, le mode habituel de traitement par les diurétiques mercuriels.

— Certains d'entre eux n'ont reçu qu'une injection par semaine.

— D'autres enfin, ont reçu une injection tous les deux jours.

La fréquence des injections doit être fixée d'après l'importance des œdèmes, de l'oligurie, ou de la chute de poids que l'on désire obtenir. Cependant, il semble que dans la majorité des cas deux injections par semaine représentent le rythme idéal : le rein ne paraît pas ainsi trop « forcé » par la diurétique, il a le temps de répondre à chaque injection par une augmentation de la diurèse qui s'étale le plus souvent sur 24, 36 ou 48 heures ou même 3 jours. De cette façon, au moment où les effets d'une injection s'épuisent, une autre injection vient redonner à la courbe de diurèse l'élan désirable.

Si la rétention hydrique est très importante et si l'on cherche à obtenir une rapide déplétion de l'organisme on peut accélérer le débit rénal de façon permanente en pratiquant une injection tous les deux jours. La courbe de diurèse s'élève en général moins haut que précédemment, mais elle dessine un pallier situé nettement au-dessus de la courbe primitive. Lorsque le rein a éliminé les liquides en excès, il est alors préférable de ralentir le rythme des injections de façon à ne pas lui demander un effort trop grand.

Enfin, en cas de nécessité d'une action immédiate et puissante, on peut pratiquer pendant quelques jours une injection par jour, ou même une injection de deux ampoules à la fois. C'est ainsi qu'a été traité le malade de l'observation C15 ; amené dans un état grave avec dyspnée importante, cyanose des extrémités et de la face, anasarque, il a été transformé dès le premier jour par une injection de 4 cc. de Polyurène.

Le malade de l'observation H₃₃ a reçu 7 injections I. M. de Polyurène au rythme d'une par jour. Le malade à l'arrivée à l'hôpital présente des crises de sub-œdème pulmonaire par I.V.G. Très rapidement, sa dyspnée rétrocede, sa diurèse ascensionne par gradins à 3 litres et s'y maintient. Par contre, si l'oligurie est moyenne et les œdèmes peu importants, on peut se contenter d'une injection par semaine qui suffira pour améliorer de façon très nette l'état général.

II. — MODE D'EMPLOI. — VOIE D'INTRODUCTION.

Les trois voies d'introduction suivantes ont été essayées :

intraveineuse
intramusculaire
sous-cutanée.

L'efficacité du Polyurène est la même quelle que soit la voie d'introduction du produit. Au cours des observations que nous rapportons nous avons alterné en général les injections I. V. et I. M.

Plus spécialement au cours des observations :

C₁₆ — C₁₇ — C₁₉

H₃₆ — H₃₇ — H₄₂ — H₄₅

nous avons essayé successivement les trois sortes d'injections avec des résultats identiques — une seule fois (C₁₇) la voie sous-cutanée s'est montrée un moyen d'introduction moins efficace que les deux autres. L'intérêt de cette égale efficacité du Polyurène quelle que soit la voie par laquelle il est injecté, est grand : bien souvent, en effet, les injections intraveineuses sont difficiles à pratiquer, chez un malade aux tissus œdématisés qui rendent impossible ou particulièrement délicate la ponction veineuse, on pratique au contraire plus facilement, dans tous les cas, les injections intramusculaires ou sous-cutanées.

De plus, chez certains malades amaigris, ayant déjà reçu de multiples injections médicamenteuses dans la région fessière, qui se sont plus ou moins résorbées, il est préférable d'injecter le Polyurène par voie sous-cutanée, en changeant fréquemment le lieu d'injection du diurétique. Et cela d'autant plus volontiers que les injections sous-cutanées de Polyurène (de même que les injections intramusculaires) sont en général très bien tolérées, en dehors d'une douleur légère parfois ressentie par les malades. Nous n'avons, en effet, jamais constaté d'intolérance tissulaire, ou d'irritation importante, encore

bien moins d'escharification ou de nécrose après une injection I.M. ou sous-cutanée de Polyurène. Ces dernières manifestations tissulaires ont été par contre bien souvent observées après injections I. M. ou sous-cutanées d'autres diurétiques mercuriels. Enfin, on signale dans la littérature médicale, des accidents de mort subite après injections intraveineuses de diurétiques mercuriels. C'est dire l'intérêt du Polyurène qui se montre à la fois efficace, et peu agressif pour les tissus, lorsqu'il est injecté par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

A l'injection I.V. d'effet brutal, s'oppose la résorption progressive des injections I. M. et S. C. d'effets échelonnés dans le temps, assurant un accroissement de la diurèse pendant le temps plus long. Par mesure de précaution, on peut diluer les 2 cc. de Polyurène dans 10 cc. de sérum glucosé isotonique, pour l'injection I. V. : le produit actif se trouvant concentré risque peu de provoquer les troubles brutaux. De plus, à l'effet diurétique du Polyurène s'associe celui du sérum glucosé.

Pour l'injection I. M., ainsi que nous l'avons signalé, on peut adjoindre quelques cc. de Novocaïne ou de Xylocaïne, destinés à supprimer les phénomènes douloureux provoqués éventuellement par l'injection.

Pour la voie sous-cutanée on peut agir de même, et même associer un peu de Hyaluronidase destinée à favoriser la résorption du produit, bien que cela ne soit pas indispensable.

Quelle que soit la voie d'introduction, le chlorure d'ammonium per os peut être associé au Polyurène aux doses de 3 gr. par jour. Il renforce fréquemment les effets diurétiques et ne présente aucun danger ou risque d'intolérance.

III. — INDICATIONS.

Le Polyurène peut être indiqué dans les syndromes hydro-pigènes. On traitera donc avec prédilection les œdèmes *cardiaques*, qu'ils soient périphériques ou pulmonaires, et *hépatiques*, surtout s'ils sont à manifestations ascitiques prédominantes.

L'indication plus relative n'en est pas moins portée dans le traitement de l'*obésité*, surtout dans sa forme spongieuse, et même dans les œdèmes de la *néphrose*.

IV. — CONTRE-INDICATIONS :

Comme tous les diurétiques mercuriels, le Polyurène est contre-indiqué dans les néphrites chroniques avancées et dans les néphrites aiguës avec œdèmes et anurie.

A ces deux contre-indications majeures, nous en ajouterons deux plus relatives :

— les états oliguriques des maladies fébriles ;

— les états cachectiques avancés au cours desquels nous avons observé à deux reprises des accidents de chocs heureusement sans lendemain.

CONCLUSIONS

1°) Le métoxypropylimide phtalique (ou Polyurène) dont nous avons étudié les effets chez 78 malades, est un diurétique mercuriel qui associe dans sa molécule l'inophylline et un sel mercuriel organique.

2°) Son action sur la diurèse s'est montrée bonne chez 73 % des cardiaques et 86 % des hépatiques (essentiellement des cirrhotiques) que nous avons traités. Il a entraîné une baisse de poids nette chez 50 % de nos cardiaques et 64 % de nos malades hépatiques.

Le Polyurène ne modifie pas la crase sanguine et ne provoque pas de troubles rythmiques cardiaques. Au contraire, associé aux tonicardiaques, il contribue généralement à réduire les tachyarythmies.

Aux mêmes doses, le Polyurène semble plus efficace que les diurétiques habituels, dans la plupart des observations que nous avons recueillies.

3°) Il est indiqué avant tout dans les syndromes hydropigènes cardiaques ou hépatiques, et également dans les néphroses, les obésités spongieuses.

4°) Le rythme le plus habituel des injections est de une tous les quatre jours. Les voies intraveineuses, intramusculaires, et sous-cutanées ont été employées avec un égal succès sur la diurèse. Mais ce sont les injections intramusculaires et sous-cutanées qui, associées à un centimètre cube de cocaïne, sont les plus faciles et celles qui présentent le moins de risque. Dans tous les cas, il peut être administré en même temps du chlorure d'ammonium aux doses de trois

grammes par jour, per os, qui renforce l'efficacité diurétique du médicament.

5°) A condition d'en respecter les contre-indications majeures, (néphrites aiguës et néphrites chroniques avancées), le métoxypropylimide phtalique ou Polyurène, est parfaitement toléré et reste inoffensif pour l'appareil rénal.

Le Doyen,
HERMANN.

Le Président de la Thèse,
P. RAVALT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 22 Juin 1954

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- ERIC MARTIN. — « *Les Diurétiques Mercuriels* », Revue Lyonnaise de médecine 1952 — N° 7. Tome 2.
- G. CARRERA et MORI. — Dérivés mercuro-puriques de la phtalimide (gaz. chim. ital. III, P. 113, 1943.
- DE GRAFF, BATTERMANN and LEHMANN. — « The influence of theophylline upon the absorption of mercupurin and Salyrgan from the site of intramuscular injection. » — The Journal of Pharmacologie and experimental therapy. — Janvier 1938 — 62.
- COLOGNÈSE. — « Action thérapeutique du Polyurène dans un cas d'ascite par cirrhose hépatique secondaire à stase chronique. » — Gazetta internazionale di medicina e chirurgia — LI, N°s 1-2, 1942, XX.
- Commission des Essais de Médicaments. — 23 avril 1953. — « Rapport sur l'activité thérapeutique du Polyurène. »
- DE GRAFF, NADLER and BATTERMANN. — « A study of the diuretic effect of mercupurin of Man ». American Journal of the Medical Sciences — Avril 1936 — 191 — 526.
- FULTON ET BRYAN. — « Some observations on the comparative effectiveness of Mercurial diuretic with and without theophylline (Mercupurin, Salyrgan, etc.) » — The Journal of Laboratory and clinical medicine 1935. — P. 1252.
- M. GIRARD, FRAISSE, DISSART, POTTON et COULOT. — « Action diurétique d'un composé mercuri-théophyllinique dans la cirrhose éthylique. » — Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 18-1-1954.
- HERMANN and DE CHERD. — « Further Studies on the mechanism of diuresis with especial reference to the action of some newer diuretics. » — The Journal of Laboratory and clinical Medicine — 1937, N° 8, P. 767.
- MARI. — Propriété Pharmacologique d'un nouveau diurétique mercuriel. — Rivista italiana di terapia. — Janvier 1940. — P. 7.
- ROBERT et BATTERMANN. — « Etat actuel de diurétique mercuriel pour le traitement des œdèmes cardiaques ». — American Heart Journal. — Août 1952 — N° 2.
- RAVINA. — « Un nouveau diurétique mercuriel ». — Presse médicale 1950 — 58 — 858.
- TIFFENEAU. — « La diurèse et le diurétique ». — Congrès de la diurèse. — Vittel 1939. — P. 305.

TABLE DES MATIERES

Introduction et historique	11
Composition du polyurène	15
Eléments de comparaison avec le Novurit, le Neptal et le Mercaptoméline	19
Propriétés pharmacodynamiques	21
Observations	27
Essais sur les obèses	28
Essais sur les hépatiques	30
Essais sur les rénaux	50
Essais chez les cancéreux	52
Essais chez les cardiaques	53
Essais dans l'anémie de Biermer	61
Essais chez des sujets normaux	61
Interprétation des observations et résultats	63
Comparaison avec les autres diurétiques mercuriels	71
Incidents et accidents	73
Contrôle de l'état rénal	75
Posologie. Mode d'emploi. Indications	77
Conclusions	81
Bibliographie	83

